

**Valeur de la
Ponction-Biopsie du Foie dans le
Diagnostic entre Ictère par hépatite
et Ictère par rétention**

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 30 JUIN 1953

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

SOUBRIER Roger

Ancien Externe des Hôpitaux de Lyon

Interne de l'Hôpital Saint-Joseph

Diplômé de Bactériologie

Né le 20 Janvier 1926 à LYON (Rhône)



IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS
CAMILLE ANNEQUIN, 19, RUE ROUX-SOIGNAT, LYON

—
1953

SOUBRIER (Roger)

Valeur de la ponction-biopsie du foie
dans le diagnostic entre ictère par
hépatite et ictère par rétention.

Lyon, Imprimerie des Beaux-Arts,
C. Annequin, 1953. In-8, 76 p., fig.

(*Thèse Médecine Lyon, 1952-1953*
N° 130)

SOUBRIER (Roger)

Valeur de la ponction-biopsie du foie
dans le diagnostic entre ictère par
hépatite et ictère par rétention.

Lyon, Imprimerie des Beaux-Arts,
C. Annequin, 1953. In-8, 76 p., fig.

(*Thèse Médecine Lyon, 1952-1953*
N° 130)

SOUBRIER (Roger)

Valeur de la ponction-biopsie du foie
dans le diagnostic entre ictère par
hépatite et ictère par rétention.

Lyon, Imprimerie des Beaux-Arts,
C. Annequin, 1953. In-8, 76 p., fig.

(*Thèse Médecine Lyon, 1952-1953*
N° 130)

SOUBRIER (Roger)

Valeur de la ponction-biopsie du foie
dans le diagnostic entre ictère par
hépatite et ictère par rétention.

Lyon, Imprimerie des Beaux-Arts,
C. Annequin, 1953. In-8, 76 p., fig.

(*Thèse Médecine Lyon, 1952-1953*
N° 130)

VALEUR DE LA
PONCTION-BIOPSIE DU FOIE DANS
LE DIAGNOSTIC ENTRE ICTÈRE PAR HÉPATITE
ET ICTÈRE PAR RÉTENTION

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen Honoraire.....	MM. J. LEPINE
Doyen	HERMANN
Assesseur	GATE

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. NICOLAS, VILLARD, COLLET, CLUZET, BERARD, GUIART, PIERY, CADE, PATEL,
FAVRE, LEPINE, SAVY, TRILLAT, LERICHE, MOURIQUAND

PROFESSEURS

Clinique médicale A.....	MM. FROMENT
Clinique médicale B.....	P. RAVAUULT
Clinique chirurgicale A.....	SANTY
Clinique chirurgicale B.....	WERTHEIMER
Clinique médicale infantile et Hygiène premier âge.....	BERNHEIM
Clinique ophtalmologique.....	BONNET
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	REBATTU
Clinique urologique.....	CIBERT
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.....	DUFOURT
Clinique dermatologique et syphiligraphique.....	GATE
Clinique neuro-psychiatrique et Hygiène mentale.....	DECHAUME
Clinique des maladies infectieuses et bactériologie.....	SEDALLIAN
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	GUILLEMINET
Clinique gynécologique.....	POLLOSSON
Clinique obstétricale et Accouchements.....	PIGEAUD
Clinique stomatologique.....	DUCLOS
Histologie.....	NOEL
Pharmacie et Pharmacologie.....	LEULIER
Matière médicale et Botanique.....	X...
Physiologie.....	HERMANN
Anatomie pathologique.....	J.-F. MARTIN
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	PONTHUS déf. à Beyrouth
Médecine du Travail.....	MAZEL
Parasitologie et Pathologie externe.....	GARIN
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire.....	ROCHET
Chimie organique et Toxicologie.....	CHAMBRON
Pathologie générale et expérimentale.....	JOSSERAND
Hydrologie thérapeutique et Climatologie.....	DELORE
Anatomie.....	GABRIELLE
Pathologie interne.....	CROIZAT
Chimie biologique et médicale.....	ENSELME
Pathologie chirurgicale.....	MALLET-GUY
Biologie médicale.....	JOURDAN
Pharmacie galénique.....	REVOL
Médecine légale et déontologie.....	BOURRET
Thérapeutique.....	LEVRAT
Hygiène.....	SOHIER
Botanique et cryptogamie.....	NETIEN

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Obstétrique.....	MM. BANSILLON
Chimie organique et Toxicologie.....	BADINAND
Pharmacie et Pharmacologie.....	DREYON

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Physique biologique.....	MM. BERGER	Physiologie.....	MM. CHATONNET
Parasitologie.....	COUDERT	Biochimie médicale.....	R. CREYSSEL —
Parasitologie.....	ROMAN	Bactériologie.....	A. BERTOYE —
Histologie.....	TUSQUES	Physiologie.....	CIER —

AGRÉGÉS EN EXERCICE

Pathologie médicale.....	MM. BRUN	Orthopédie.....	MM. J. MARION
Pathologie médicale.....	M. GIRARD	Obstétrique.....	BROCHIER
Pathologie médicale.....	P. GIRARD	Obstétrique.....	MAGNIN
Pathologie médicale.....	JEUNE	Anatomie pathologique.....	A. GUICHARD
Pathologie médicale.....	VACHON	Anatomie.....	M. LATARJET
Pathologie médicale.....	GALY	Neuro-chirurgie.....	LECUIRE
Pathologie médicale.....	GONIN	Oto-rhino-laryngologie.....	MAYOUX
Pathologie chirurgicale.....	BERARD	Ophtalmologie.....	PAUFIQUE
Pathologie chirurgicale.....	DARGENT	Urologie.....	PERRIN
Pathologie chirurgicale.....	DESJACQUES	Dermato-syphiligraphie.....	THIERS
Pathologie chirurgicale.....	LABRY	Médecine légale.....	ROCHE
Pathologie chirurgicale.....	MANSUY	CHARGÉS DES FONCTIONS D'AGRÉGÉ	
Pathologie chirurgicale.....	A. TRILLAT	Hygiène.....	BENAZET
Pathologie chirurgicale.....	GUILLET		

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. MALLET-GUY, Président ; LEVRAT, M. GIRARD, GALY, Assesseurs.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

Valeur de la Ponction-Biopsie du Foie dans le Diagnostic entre Ictère par hépatite et Ictère par rétention

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 30 JUIN 1953

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

SOUBRIER Roger

Ancien Externe des Hôpitaux de Lyon

Interne de l'Hôpital Saint-Joseph

Diplômé de Bactériologie

Né le 20 Janvier 1926 à LYON (Rhône)



IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS
CAMILLE ANNEQUIN, 19, RUE ROUX-SOIGNAT, LYON

—
1953



A MES PARENTS

Je leur dédie ce travail, bien faible témoignage
de ma profonde reconnaissance.

A MA FEMME

A MA FILLE

A TOUS LES MIENS

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur MALLET-GUY

Il a été notre premier Maître au cours de nos études médicales. Il nous fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre Jury de thèse. Nous l'en remercions vivement et lui exprimons notre reconnaissance.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY

Monsieur le Professeur LÉVRAT

Nous regrettons de ne pas compter parmi ses élèves. Il a bien voulu être notre juge. Nous le prions d'accepter nos sincères remerciements.

Monsieur le Professeur Agrégé Marcel GIRARD

Nous avons eu le grand plaisir de passer un semestre d'externat dans son service. Il a bien voulu nous confier le sujet de cette thèse. Nous lui exprimons notre très vive gratitude pour l'enseignement et les conseils qu'il nous a prodigués et nous l'assurons de notre profond attachement.

Monsieur le Professeur Agrégé GALY

Nous lui exprimons toute notre reconnaissance et le remercions vivement d'avoir bien voulu faire partie de notre Jury.

A Monsieur le Docteur PLAUCHU

Médecin des Hôpitaux

Il a bien voulu se charger de réexaminer toutes les coupes histologiques ; nous le remercions des conseils qu'il nous a donnés pour l'élaboration de ce travail. Qu'il veuille trouver ici l'assurance de notre vive reconnaissance.

A Monsieur le Docteur LOISY

Nous le remercions pour tous les renseignements qu'il nous a fournis et le prions de croire à notre sincère attachement.

A Monsieur le Docteur H. FRAISSE

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

Monsieur le Professeur MALLET-GUY

Monsieur le Professeur ROCHET

Monsieur le Professeur SANTY

Monsieur le Professeur POLLOSSON

Monsieur le Docteur BARBIER (in memoriam)

Monsieur le Professeur Agrégé Marcel GIRARD

Monsieur le Professeur Agrégé Paul GIRARD

Monsieur le Professeur Agrégé A. TRILLAT

Monsieur le Professeur Agrégé Marcel BÉRARD

Monsieur le Docteur MATHIEU

A NOS MAÎTRES DE L'HOPITAL SAINT-JOSEPH

Monsieur le Docteur VERRIÈRE

Monsieur le Docteur POUZET

Monsieur le Docteur TOURNIAIRE

Monsieur le Docteur BERNAY

Monsieur le Docteur FRIEH

Monsieur le Docteur MICHEL

Monsieur le Docteur MESTRALLET

Monsieur le Docteur CHAUVIRÉ

Monsieur le Docteur PARTHIOT

A NOS CONFÉRENCIERS D'EXTERNAT ET D'INTERNAT

MM. les Docteurs LANÇON, JAQUET, DENIS, G. DEVIC,
CHARVET

A MES CAMARADES D'EXTERNAT ET D'INTERNAT

A MES AMIS

INTRODUCTION

Le diagnostic différentiel entre ictère par hépatite et ictère par rétention constitue un des problèmes majeurs de l'hépatologie dont l'intérêt se résume dans les indications thérapeutiques qui en découlent : en présence d'un ictère, le clinicien est souvent partagé entre la crainte de faire opérer un ictère par hépatite et le désir de ne pas retarder une intervention lorsqu'il s'agit d'un ictère par rétention. Les progrès de la chirurgie n'autorisent plus à temporiser devant une jaunisse comme le conseillait Chauffard et le diagnostic étiologique d'un ictère doit être posé dès les premiers jours.

Trois phases jalonnent l'histoire des méthodes permettant d'étayer ce diagnostic :

— une phase clinique qui a donné lieu à de nombreuses discussions sur la valeur séméiologique respective des divers signes fonctionnels ou physiques observés au cours d'un ictère ;

— une phase biologique où l'on tenta, à l'aide d'épreuves métaboliques ou de tests sérologiques, de mettre en évidence l'atteinte fonctionnelle de la cellule hépatique ;

— mais les méthodes cliniques et biologiques se sont avérées impuissantes dans un certain nombre de cas à orienter le diagnostic ; on en vint à penser que seule une étude du parenchyme hépatique était susceptible de fournir une indication exacte en dehors de l'exploration chirurgicale des voies biliaires.

La pratique de la ponction-biopsie suscita de grands espoirs en ce sens. Il est curieux de constater que cette méthode connue depuis la fin du siècle dernier ne prit son essor qu'à la suite des travaux de Roholm et Iversen en 1939. Actuellement, son intérêt

ne souffre plus de discussion. Sa simplicité et sa bénignité sous réserve d'une technique correcte et compte tenu de quelques rares contre-indications lui permettent de prendre place parmi les méthodes d'exploration chez tout sujet présentant un ictère.

Nous rapportons ici quelques observations où la ponction-biopsie s'est montrée d'un secours appréciable pour établir un diagnostic. Nous tenons à remercier notre Maître le Professeur Agrégé Marcel Girard qui nous a confié le sujet de cette thèse, le Docteur Plauchu qui a bien voulu reconnaître les coupes, les Professeurs Santy et Ravault qui nous ont communiqué certaines observations. Nous remercions également les Docteurs Fraisse et Loisy qui nous ont cordialement apporté leur aide.

Notre travail a seulement pour but de montrer l'intérêt de la ponction-biopsie du foie dans le diagnostic entre hépatite ictérique et ictère par rétention. Après avoir rappelé la valeur de la clinique et du laboratoire, nous étudierons les lésions constatées au cours des deux types d'ictère telles qu'elles ont été révélées par la ponction-biopsie, puis nous tenterons de préciser la contribution que peut apporter l'histologie à ce diagnostic.

CHAPITRE PREMIER

LE DIAGNOSTIC CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

A. — DIAGNOSTIC CLINIQUE

Souligner l'importance de la clinique semble tout à fait superflu. Le plus souvent, un interrogatoire minutieux et un examen clinique soigneux permettent un diagnostic exact. Nous nous bornerons à en rappeler les principaux éléments dont l'école parisienne avec Brulé, Cottet, Chabrol, Caroli a précisé la valeur séméiologique :

a) **La douleur.** - La douleur la plus évocatrice est celle de la colique hépatique. Ses caractères, son intensité, le fait qu'elle soit suivie quelques heures après son début de l'apparition d'un ictère imposent le diagnostic de lithiase cholédocienne. Cottet et Brulé insistent particulièrement sur l'horaire de la douleur plus encore que sur son intensité ou son siège. Les crises à type de colique hépatique peuvent se voir au cours des hépatites ictérogènes mais, loin de précéder l'installation d'un ictère, elles surviennent le plus souvent au cours de son évolution.

b) **La température.** - La même remarque s'y applique : alors qu'un épisode fébrile survenant quelques jours avant l'ictère constitue un des prodromes classiques des hépatites virales, une brusque ascension thermique précédant de quelques heures la rétention biliaire témoigne d'un obstacle mécanique, surtout si elle s'associe à la douleur.

c) **L'hépatomégalie** est, en général, proportionnelle à l'importance de la rétention biliaire et, lorsqu'en présence d'un ictère on trouve un gros foie hypertrophié dans son ensemble, mou, on doit avant tout s'orienter vers un ictère mécanique. Mais la règle du gros foie de cholostase n'est pas absolue : il peut être normal au cours de sténose incomplète de la voie biliaire principale, ou bien lorsque l'ictère par rétention se greffe sur un foie cirrhotique, ou être augmenté de volume au cours d'une hépatite ictérigène prolongée.

d) **Une grosse vésicule** en impose pour le diagnostic de sténose cholédocienne alors que la découverte d'une **splénomégalie** constitue un excellent signe en faveur de l'hépatite ictérigène.

e) **Le tubage duodénal**. - Sa valeur diagnostique semble très modérée. Si la présence de sang dans la bile évoque l'ampoullome vaterien, le plus souvent le tubage ne révèle que la nature complète ou incomplète d'une rétention biliaire ; il permet difficilement de juger si l'obstacle qui empêche l'excrétion biliaire est fonctionnel ou organique, intra ou extra-hépatique ; l'absence de bile au tubage n'est pas rare au cours des hépatites.

f) **L'amaigrissement** important éveille l'idée du cancer de la tête du pancréas. **Le prurit** classique au cours de cette affection se rencontre aussi dans l'hépatite dont le diagnostic est souvent facilité par la triade symptomatique **migraines-arthralgies-urticaire** qui précède l'apparition de l'ictère.

g) **L'âge, le sexe, les conditions d'apparition** ont leur importance et l'existence d'**antécédents ictériques familiaux** constitue un argument de valeur en faveur de l'hépatite épidémique.

Finalement, la clinique permet souvent à elle seule un diagnostic correct ; Weisbrod et Schiff, sur soixante cas d'hépatites virales, font le diagnostic clinique exact dans 83 % des cas et, sur 17 cas d'ictères par rétention vérifiés, le pourcentage de diagnostics cliniques exacts est de 93 %. Les causes d'erreurs ressortissent à plusieurs ordres de faits :

— les hépatites peuvent survenir au cours des lithiases vésiculaires ;

— il existe des hépatites dont le tableau clinique joue à s'y méprendre l'ictère par rétention et nous aurons l'occasion de

montrer que cette similitude se retrouve sur le plan biologique et histologique ;

— il existe enfin des hépatites ictérigènes d'apparition progressive sans période prodromique ni douleur dont l'évolution rappelle la sténose néoplasique de la voie biliaire principale : ce sont les « ictères nus » de Caroli.

B. — DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Devant la défaillance de la clinique, on s'est adressé aux épreuves biologiques pour déterminer la nature intra ou extra-hépatique de l'ictère.

La plupart de ces épreuves visent à traduire l'atteinte fonctionnelle de la cellule hépatique. Au cours des dernières années, nous avons assisté à une véritable efflorescence de tests hépatiques dont la multiplicité atteste l'insuffisance. Certaines méthodes biologiques mesurent l'importance de la rétention biliaire par altération de la fonction excrétrice ; les autres sont liées aux troubles de la fonction glycopexique du foie et aux modifications qualitatives des constitutants protéiques du sérum sanguin. Nous considérerons la valeur séméiologique des tests biologiques les plus couramment utilisés.

a) **Le cholémogramme de Chabrol** comporte le dosage des pigments et des sels biliaires dans le sang. Dans tout ictère, quelle qu'en soit la nature, on observe une augmentation de la cholémie et de la cholalémie. L'élévation est parallèle dans les ictères par rétention alors qu'au cours des hépatites ictérigènes, le taux de bilirubine est proportionnellement plus élevé que celui des sels biliaires et il y a dissociation. Cette règle n'a de valeur que dans les cas de rétention complète et, comme l'ont souligné Bernard et Paget, la dissociation peut se voir au cours d'ictères par rétention compliqués d'hépatite par cholestase ou d'angiocholite ; de plus, elle n'est pas constante dans tous les ictères par hépatite et l'absence de dissociation n'autorise pas l'élimination de ce diagnostic.

b) **Le dosage du cholestérol** donne des chiffres en général plus élevés dans les ictères mécaniques mais l'hypercholestérolémie n'est pas rare au cours des hépatites.

c) **Phosphatases.** - On a voulu voir dans le dosage de l'activité phosphatasique un signe excellent de diagnostic entre hépatite et rétention. Roberts, qui le premier étudia la réaction, avait admis pour règle que l'ictère mécanique donnait un taux supérieur à 10 unités Roberts alors que le taux était inférieur à ce chiffre au cours d'une hépatite.

Mais l'expérience montra par la suite que la loi de Roberts souffrait de nombreuses exceptions et Fauvert a pu dire qu'il s'agissait-là d'un critère ni constant ni spécifique. Les travaux de M. le Professeur Mallet-Guy ont apporté quelques précisions à ce sujet. Cet auteur a montré les variations des phosphatases au cours des ictères par rétention : elles ne s'élèvent souvent que secondairement, quelques jours après le début de l'ictère et peuvent diminuer si l'évolution se fait vers l'insuffisance hépatique progressive. Leur étude seule comporte cependant un pourcentage appréciable d'erreurs ; le Professeur Mallet-Guy et ses collaborateurs, publiant une statistique portant sur 112 cas, constatent que, si tous les cas d'ictère par rétention complète ont un taux de phosphatases supérieur à 10 unités Roberts, 21 % des cas d'obstruction incomplète et 50 % des cas d'hépatite seulement ont un taux inférieur à ce chiffre. Muller et Nicolle notent dans leurs statistiques 28 % de chiffres supérieurs ou égaux à 11 unités Roberts au cours d'hépatites et on peut conclure avec ces auteurs qu'un taux élevé de phosphatases ne constitue pas un argument formel pour une indication opératoire.

Le Professeur Mallet-Guy et ses collaborateurs proposent alors une étude du rapport phosphatases sur bilirubine (P/B). Leurs conclusions sont les suivantes :

— dans les ictères mécaniques, le taux des phosphatases alcalines en unités Roberts est sensiblement égal ou supérieur au taux de bilirubine exprimé en unités Van den Bergh : le rapport P/B peut varier ainsi de 0,80 à 2,50, à condition toutefois qu'il n'existe pas d'insuffisance hépatique associée. Dans ce cas, il y a baisse de la phosphatasémie qui devient inférieure à la bilirubinémie : le rapport P/B se trouve alors compris entre 0,50 et 0,80. La formule exprimée est valable pour 99 % des cas d'ictère par rétention complète, pour 72 % des cas seulement si l'obstruction est incomplète.

— au cours des hépatites, il y a dissociation entre les deux éléments puisque généralement le taux des phosphatases reste nor-

mal. Le rapport P/B est alors inférieur ou égal à 0,50 dans 60 % des cas.

— on peut ainsi établir une zone neutre où le diagnostic ne peut être tranché entre hépatite et rétention car le rapport P/B ne fournit pas de réponse utilisable. Cette zone neutre représente environ 28 % d'ictères mécaniques et 40 % d'hépatites.

d) **La galactosurie provoquée.** - Cette épreuve à laquelle l'école parisienne attache une grande importance affirme l'atteinte de la cellule hépatique. C'est dans l'hépatite parenchymateuse diffuse qu'elle est le plus troublée puisque l'élimination du galactose, intense au cours des deux premières mictions, se poursuit mais à un moindre degré lors des deux suivantes. Dans l'ictère par rétention, Fiessinger et Walter reconnaissent que l'épreuve n'est trouvée normale qu'au début de la maladie et que rapidement elle fournit des chiffres anormaux.

e) **Réactions sérologiques.** - Devant cette insuffisance, d'autres tests traduisant l'atteinte hépatocytaire ont été proposés. Leur mécanisme repose sur les troubles de la fonction protidique du foie. L'insuffisance hépatique détermine des modifications qualitatives des constituants protéiques du sérum sanguin qui tend à flocculer en présence de certains corps. Les réactions sérologiques ainsi proposées sont nombreuses et l'on a pu établir un véritable clavier sérologique. Aucune ne constitue un critère spécifique. Les deux réactions le plus souvent utilisées sont le test de Hanger à la céphaline-cholestérol et le test de Mac Lagan au Thymol.

— **Le test de Hanger :** son étude a fait l'objet de la thèse de Foray à Lyon. Tous les auteurs reconnaissent sa positivité au cours des hépatites ictérogènes. Havens montre que c'est la première réaction à devenir positive ; elle le reste longtemps et sa décroissance est lente. Dans l'ictère par rétention, elle est négative seulement au début ; elle devient rapidement positive en raison de l'hépatite secondaire. Ce test est extrêmement sensible et trouve dans cette sensibilité les limites de sa valeur diagnostique.

— **La réaction de Mac Lagan** semble être celle qui donne le moins de réponses erronées ; d'après les statistiques rapportées par Bouteille dans sa thèse, le test est positif dans environ 91 % des cas d'hépatite et négatif dans 93 % des cas d'ictère par rétention. Les erreurs portent essentiellement sur les ictères d'évolution prolongée quel qu'en soit le mécanisme.

Ainsi se dégage une notion fondamentale commune à toutes les épreuves biologiques : l'image biologique varie au cours de l'évolution d'un ictère compte tenu des variations inhérentes à la technique, et elle ne doit être interprétée qu'en fonction de la date à laquelle l'examen a été pratiqué par rapport au début de l'affection. Cette image biologique est le reflet d'un état anatomique donné à un moment donné de l'évolution, et Albot, Tricard et Mlle Dontzoff ont insisté sur ce fait : il y a correspondance entre le syndrome biologique et les modifications histologiques. On conçoit dès lors facilement que les épreuves d'exploration fonctionnelle du foie et les tests d'insuffisance hépatique puissent varier suivant l'importance et l'étendue des lésions cellulaires, mais ils ne préjugent pas de la nature intra ou extra-hépatique d'un ictère. Aussi, est-ce au début de la maladie que l'image biologique possède la plus grande valeur diagnostique. En définitive, le laboratoire peut se trouver en défaut pour plusieurs raisons :

— l'hépatite s'associe à la rétention : c'est le cas des ictères par rétention prolongée.

— il existe des hépatites d'allure cholostatique donnant une formule rétentionnelle.

— l'ictère par rétention peut survenir sur un foie antérieurement lésé et l'image biologique se trouve alors troublée.

— il peut enfin s'agir d'une hépatite mésoenchymateuse et les réactions de floculation sont normales.

Pour toutes ces raisons, les réponses fournies par le laboratoire ne doivent être interprétées qu'à la lumière du tableau clinique. Elles confirment le plus souvent le diagnostic, l'orientent quelquefois mais il faut se garder de leur attribuer une valeur absolue. Weisbrod et Schiff comparant l'exactitude des diagnostics donnés par la clinique et le laboratoire estiment ce dernier moins précis. Les résultats auxquels ils aboutissent sont, en effet, les suivants : 75 % de diagnostics exacts par le laboratoire dans l'hépatite virale ; 40 % dans l'ictère par rétention alors que nous l'avons déjà signalé, la clinique fournissait respectivement 82 et 87 % de diagnostics justes.

CHAPITRE II

HISTOLOGIE DES HÉPATITES ICTÉRIGÈNES

HISTORIQUE

Nous n'envisagerons évidemment dans ce chapitre que les hépatites ictérigènes bénignes. Les premières descriptions ont été rapportées par Eppinger après examen du foie de trois soldats morts de tétanos au cours de la guerre 1914-1918 et qui venaient de présenter une hépatite épidémique. Il constata un processus dégénératif diffus avec de multiples petits foyers de nécrose. D'autres auteurs, Klemperer, Killian et Heyd, Schrumpf publient leurs observations fondées sur l'examen de biopsies du foie prélevées au cours d'interventions. Le premier travail d'ensemble fut l'œuvre de Guy Albot qui constate que les altérations portent essentiellement sur les cellules du parenchyme hépatique principalement au centre du lobule, au voisinage même de la veine sus-hépatique. Il décrit deux types de dégénérescence cellulaire :

— **la dégénérescence homogène atrophique** sous forme de cellules sombres rétrécies par condensation granuleuse du protoplasme avec mitochondriolyse et noyaux pycnotiques.

— **la dégénérescence autolytique** s'opposant à la précédente : les cellules augmentent de volume, atteignent parfois des dimensions dépassant le double de leur diamètre normal. Elles ont un aspect intensément clair, leurs mitochondries sont marginées et

accolées aux noyaux et à la périphérie cellulaire. La dégénérescence va de la tuméfaction claire très intense à la nécrose complète. Ces cellules volumineuses entraînent la distorsion des travées.

Guy Albot note encore que les lésions interstitielles sont réduites au minimum ; il n'y a pas de surcharge scléreuse au niveau des espaces portes et l'infiltration cellulaire est des plus modérée ; il existe parfois des éléments mononucléés mais jamais en amas.

Toutes ces données ont été revues, complétées et précisées grâce à la ponction-biopsie. Ce fut l'œuvre des auteurs danois Roholm et Iversen qui, en 1939, rapportent leurs observations fondées sur 38 ponctions-biopsies pratiquées chez 26 malades atteints d'ictère catarrhal.

Leurs travaux furent repris et confirmés par la suite par Dible, Mac Michael et Sherlock (1943), Mallory (1947), Popper et Franklin (1948). La méthode a permis de suivre l'évolution histologique des hépatites dont les lésions diffèrent suivant la période de la maladie à laquelle la ponction-biopsie a été pratiquée.

LÉSIONS HISTOLOGIQUES

Nous envisagerons successivement les lésions portant sur :

- la structure trabéculaire ;
- le parenchyme hépatique ;
- les phénomènes inflammatoires ;
- le tissu conjonctif ;
- le tissu réticulo-endothélial ;
- les vaisseaux sanguins ;
- les canaux biliaires.

a) **La structure trabéculaire.** — Alors que la structure lobulaire est conservée, on observe une désorganisation progressive de la disposition trabéculaire : les travées cellulaires se dissocient et deviennent tortueuses ; la disparition de l'ordonnance trabéculaire n'est que la conséquence des lésions du parenchyme.

b) **Le parenchyme hépatique.** — Les lésions parenchymateuses diffuses prédominent cependant au niveau de foyers mal limités

et de siège variable, le plus souvent observés au centre du lobule. Ces foyers intéressent un nombre plus ou moins grand de cellules en voie de dégénérescence. Deux types de dégénérescence cellulaire sont décrits :

- **dégénérescence acidophile** des cellules (Mallory) : le cytoplasme normalement grenu devient homogène et intensément acidophile. La cellule perd sa forme polygonale, se condense en une masse sphérique hyaline qui se sépare de la cellule voisine et de la membrane sinusoidale ; le noyau devient pycnotique, se fragmente puis disparaît. Finalement, on assiste à la disparition de la cellule qui est remplacée par des foyers de monocytes. Ce type de dégénérescence correspond à la dégénérescence atrophique décrite par Guy Albot.

- un autre mode de dégénérescence, moins fréquent celui-là, est constitué par la **ballonisation du cytoplasme**. Les cellules polygonales se gonflent et prennent l'aspect de ballons, d'où le nom de « balloons-cells » donné par les auteurs américains. Les bords de la cellule s'épaississent et le cytoplasme présente une clarté inhabituelle ; on y remarque de fines granulations de substance amphophile ; rarement existe une substance hyaline éosinophile. Les lipofusces colorés font défaut. Les noyaux sont gonflés, vésiculeux, souvent en mitose. Fréquemment, on note trois noyaux et plus. La fréquence des mitoses semble témoigner beaucoup plus d'une tendance régénérative due à une propriété irritante du virus ou à la nécrose des éléments voisins (Weisbrod). Ces aspects de mitose se montrent parfois particulièrement nombreux et hors de proportion avec l'intensité de la nécrose. Les balloons-cells constituent une lésion propre à l'hépatite mais, en raison de leur répartition irrégulière, elles n'en représentent pas l'élément prédominant. Leur aspect morphologique se rapproche de celui des cellules claires observées par Guy Albot.

De la succession au sein même de la travée de ces deux types de lésions résulte la désorganisation de l'ordonnance trabéculaire.

c) **Les phénomènes inflammatoires.** — Ils prédominent dans la zone périportale où l'on observe une infiltration importante de cellules rondes mononucléées. Les auteurs américains appellent cette lésion « triaditis ». Il s'agit surtout de lymphocytes et d'histiocytes plus rarement de plasmocytes. Les polynucléaires neutro-

philes et éosinophiles font généralement défaut. Les cellules inflammatoires s'observent non seulement au niveau et autour des espaces porte mais aussi disséminées à l'intérieur même du lobule soit entre les cellules hépatiques soit surtout au niveau des foyers de nécrose cellulaire autour desquels elles forment une couronne. C'est parfois la présence de lymphocytes qui attire l'attention sur les lésions cellulaires invisibles.

d) **La réaction du tissu conjonctif.** — Elle est constante mais son intensité varie suivant les cas ; en général, elle est modérée ; on observe le plus souvent un épaississement du tissu conjonctif périportal et autour de la veine centro-lobulaire mais parfois, des travées fibreuses se développent à partir des espaces portes et s'insinuent entre les travées hépatiques.

e) **Le système réticulo-endothélial.** — Les cellules de Kupffer se distinguent aisément des autres cellules par leur aspect renflé et leur hypercoloration. Elles contiennent des pigments biliaires et des gouttelettes de graisse. Elles sont le siège d'une intense activité mitotique car elles engendrent les histiocytes qui vont se rassembler autour des débris des hépatocytes dégénérés.

f) **Les vaisseaux sanguins.** — En particulier les sinusoides sont dilatés et, çà et là, on remarque de petites hémorragies accompagnant les foyers de nécrose cellulaire.

g) **Les canaux biliaires.** — Leur aspect prête à discussion. La plupart des auteurs Roholm et Iversen, Weisbrod et Schiff, Popper et Franklin affirment leur intégrité. Mallory, au contraire, constate qu'ils sont légèrement dilatés. Caroli, Paraf et Etévé confirment les affirmations de Mallory. Les divergences entre ces auteurs résulteraient d'une question de technique ; les préparations au lugol simple ont permis à Caroli et à ses collaborateurs de mettre en évidence, même en dehors des hépatites d'allure cholostatique et de façon presque constante, une ectasie capillriculaire qui cesse brusquement à la périphérie des lobules. Il s'ensuit que les images de surcharge biliaire varient suivant les auteurs. Pour les uns, elle est discrète et n'intéresse que les cellules de Kupffer et les cellules parenchymateuses en voie de nécrose ; elle apparaît le plus souvent sous forme de petites granulations mais jamais il n'existe d'amas de bile. Au contraire, Mallory, Caroli estiment que les thrombi biliaires s'observent même au cours des hépatites

bénignes. D'après Mallory, les « thrombi biliaires peuvent être régulièrement trouvés s'ils n'ont pas été dissous par l'inclusion de paraffine ». Weisbrod et Schiff reconnaissent que si les capillicules intra et intercellulaires contiennent souvent de petits amas de bile, rarement existe une stase biliaire telle que l'on puisse considérer l'aspect comme dû à un ictère par rétention.

Les lésions que nous venons de décrire sont susceptibles de variations ; ces variations se font principalement en fonction de la période d'évolution de la maladie. Il existe aussi des formes atypiques.

VARIATIONS EN FONCTION DE LA PÉRIODE D'ÉVOLUTION

a) **A la phase pré-ictérique.** — Mallory a pu pratiquer des ponctions-biopsies chez 7 malades qui ont vu se développer un ictère dans un délai de un à sept jours ; tous ces malades présentaient une inflammation péri-portale et intra-lobulaire, une dislocation des travées hépatiques, des foyers de nécrose cellulaire et de mitose. Les signes de stase biliaire faisaient défaut sauf chez un malade chez qui la ponction-biopsie fut pratiquée vingt-quatre heures avant l'apparition de l'ictère.

b) **Phase ictérique.** — Roholm et Iversen distinguent deux stades :

- **Stade précoce** (10-12^e jour) : il est caractérisé par des lésions d'hépatite parenchymateuse diffuse avec signes de dégénérescence cellulaire, désorganisation de la structure trabéculaire, infiltration de cellules inflammatoires au niveau des espaces portes et à l'intérieur même des lobules. La réaction du tissu conjonctif est généralement peu importante.

- **A un stade plus tardif** (30-35^e jour), on observe une nouvelle disposition trabéculaire ; les cellules de taille moyenne ou petite ont repris leur aspect polygonal normal ; les phénomènes inflammatoires persistent mais surtout sont apparues des modifications plus ou moins importantes du tissu conjonctif qui vont du simple épaississement fibreux des zones péri-portales à l'infiltration intra

lobulaire par des bandes scléreuses qui se développent à partir de l'espace porte entre les travées. Au sein de ce tissu conjonctif néoformé sont apparus des néo-canalicules biliaires.

- **Après le 35^e jour**, le parenchyme hépatique a repris son aspect normal mais les espaces porte demeurent entourés de tissu conjonctif plus ou moins abondant et de cellules rondes.

c) **Evolution post-ictérique.** — Il s'y rattache l'importante question de la genèse des cirrhoses virales. Krarup et Roholm, Mallory, Watson et Hoffbauer, MM. Marcel Girard, Plauchu et Loisy ont pu suivre grâce à la ponction-biopsie les diverses modalités évolutives des hépatites virales. Il faut distinguer de ce point de vue :

- la *restitutio ad integrum* ;
- l'hépatite persistante ;
- l'évolution cirrhogène.

- **La *restitutio ad integrum*** : Mallory, étudiant 20 malades à la phase de convalescence, observe que 7 seulement n'ont pas d'anomalies. La guérison histologique peut se voir à un stade plus tardif ; elle s'accompagne presque toujours de l'absence de stigmates cliniques et biologiques ; cependant, Mallory en relate la persistance chez 15 malades dont le foie ne présentait aucune lésion sur les coupes biopsiques.

- **L'hépatite persistante** : les signes inflammatoires péri-portaux et intra-lobulaires persistent bien que les travées aient repris leur aspect normal et les figures de mitose entièrement disparu. Un fait nouveau est cependant signalé par Mallory : le développement de vacuoles graisseuses dans de nombreuses cellules. Ces signes d'hépatite ont pu être observés vers le 400^e jour après le début de la maladie.

- **L'évolution cirrhogène** : elle revêt divers aspects : Walshe et Sherlock ont décrit le « post-hepatitis syndrome » ; il s'agit d'une sclérose inflammatoire discrète non évolutive intéressant la zone péri-portale, ne comportant aucune traduction clinique ; elle explique cependant la positivité du test de Hanger malgré une guérison clinique. D'autres fois, l'intensité des nécroses cellulaires et la réaction du tissu conjonctif sont telles que la sclérose tend à envahir le lobule lui-même : c'est l'évolution cirrhogène proprement dite ; elle semble directement liée à l'intensité des nécroses

cellulaires et affecte selon les cas une marche plus ou moins rapide.

LES FORMES ATYPIQUES

Trois formes atypiques méritent d'être signalées :

— Dans certains cas, les lésions parenchymateuses sont peu intenses bien que leur existence ne soit pas discutable.

— A l'opposé, au cours d'hépatites d'allure bénigne, Roholm et Iversen ont pu observer des images d'atrophie subaiguë caractérisées par l'importance des phénomènes inflammatoires et de la destruction parenchymateuse.

— Les formes atypiques qui posent les problèmes diagnostiques les plus difficiles constituent le groupe des hépatites d'allure cholestatique auxquelles nous consacrerons un chapitre spécial.

CONCLUSION

L'image histologique des hépatites ictérogènes peut se schématiser ainsi :

— Phénomènes inflammatoires révélés par la présence de cellules rondes de siège péri-portal ou intra-lobulaire.

— Importance des lésions cellulaires revêtant soit le type atrophique (cellules sombres) soit le type hypertrophique (balloons-cells).

— Les signes de rétention biliaire tels qu'on les observe au cours des ictères par obstruction font défaut ou s'ils existent, ils ne sont jamais très importants.

— Réaction fibreuse discrète et stable ou au contraire, évolutive en rapport avec les lésions cellulaires.

CHAPITRE III

HISTOLOGIE DES ICTÈRES PAR RÉTENTION

HISTORIQUE

Avant même l'apparition et la pratique de la ponction-biopsie du foie, l'étude histo-pathologique des ictères par rétention a bénéficié des données résultant des travaux expérimentaux et des biopsies effectuées au cours d'interventions chirurgicales. Ribadeau-Dumas et Lecène en 1904, Lyon-Caen en 1910, Fiessinger et Roudowska en 1914 pratiquent chez l'animal des ligatures aseptiques du cholédoque et en étudient les effets sur le lobule hépatique. Guy Albot, dans sa thèse, compare les lésions expérimentales et celles observées en pathologie humaine ; Roholm et Krarup, en 1941, rapportent 27 observations d'ictère par rétention dont ils ont suivi l'évolution anatomique à l'aide de ponctions-biopsies. D'autres auteurs ont ensuite précisé ces données, en particulier Weisbrod, Schiff et leurs collaborateurs.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE DES ICTÈRES PAR RÉTENTION

Nous étudierons successivement :

- les signes de rétention biliaire ;
- les lésions parenchymateuses ;
- les phénomènes inflammatoires ;
- le système réticulo-endothélial ;
- le tissu conjonctif.

A) La rétention biliaire.

Eppinger avait remarqué que les ictères mécaniques offraient une image hépatique caractérisée par **une distension généralisée de tout le système canaliculaire**. « Les coudures des plus fines voies biliaires, disait-il, qui sont déjà notables à l'état normal, sont dans ces circonstances beaucoup plus accentuées et peuvent aboutir à de véritables varicosités... La dilatation se laisserait voir également au niveau des capillaires intercellulaires... Les images histologiques des ictères de stase purement mécanique sont si caractéristiques que, sur les particularités de l'image histologique, on peut tirer des conclusions sur les conditions de l'ictère. S'il n'y a pas ces images, on met en doute la nature mécanique de l'ictère. »

La dilatation des canaux biliaires intra-hépatiques paraît donc représenter pour Eppinger l'aspect le plus typique de l'ictère par rétention, mais cette opinion n'a pas toujours été confirmée par la suite; la dilatation des canaux inter-lobulaires constatée par Guy Albot n'est pas retrouvée par Roholm et Krarup qui n'observent pas de modifications particulières à leur niveau. Weisbrod et Schiff notent une distension anormale qui ne se retrouve pas dans l'hépatite. Il semble donc que l'ectasie canaliculaire soit extrêmement variable suivant les cas ; il est d'ailleurs logique d'admettre sa discrétion en cas de sténose incomplète. Elle ne peut donc constituer un critère absolu entre hépatite et ictère rétentionnel.

Cependant, Caroli, Paraf et Etévé en font un signe différentiel de première importance. « L'ectasie en cas d'hépatite cesse brusquement à la périphérie des lobules, écrivent-ils; au contraire, elle se propage aux canaux septaux et aux conduits de l'espace porte dans les cas d'obstruction extra-hépatique de la voie biliaire principale. »

Un autre aspect des ictères par obstacle hépato-cholédocien est **l'intensité de la surcharge biliaire**. Elle se manifeste à l'échelon cellulaire et canaliculaire. Les cellules apparaissent bourrées de pigments soit sous forme de granules de dimensions variables disposés le plus souvent autour du noyau, soit sous forme d'amas irréguliers. Les canaux biliaires distendus contiennent de véritables précipitations biliaires, voire de micro-calculs qui obstruent la lumière du conduit d'où le nom de thrombi biliaires qu'on leur a donné. La bile s'accumule également entre les cellules elles-mêmes

jusqu'à constituer parfois de véritables lacs dont la formation résulte à la fois d'un phénomène de nécrose cellulaire et de rupture des capillicules biliaires. Ces lacs biliaires, affirment Weisbrod et Schiff, sont hautement caractéristiques de l'ictère par rétention. La surcharge biliaire représente un processus diffus mais qui prédomine à la zone centro-lobulaire.

B) Les lésions parenchymateuses.

Elles varient avec la durée d'évolution de l'ictère et en fonction des phénomènes inflammatoires associés.

En général, le parenchyme hépatique conserve une intégrité relative. Guy Albot constate déjà dans sa thèse qu'il n'existe pas d'« hépatite dégénérative diffuse mais seulement des altérations localisées, focales ». Roholm et Krarup écrivent que l'architecture du lobule et des travées hépatiques est respectée malgré une structure trabéculaire moins régulière que normalement et que les altérations du parenchyme ne sont pas évidentes. Ils notent cependant les modifications morphologiques suivantes: on observe une hypocoloration des cellules dont les contours apparaissent moins nettement; le cytoplasme plus granuleux est en certains points vacuolisé; les noyaux de dimensions plus variables que normalement sont habituellement ronds, bien limités dans leurs contours et relativement pâles; les nucléoles sont plus gros et plus visibles; çà et là existent des phénomènes de dégénérescence plus accentués avec destruction du noyau et diminution du cytoplasme. Ce type de dégénérescence est retrouvé par Weisbrod et Schiff qui constatent que les cellules se rétrécissent, s'aplatissent, se colorent mal laissant alors apparaître le réticulum habituellement invisible. La nécrose constitue parfois l'aboutissant final de cette évolution dégénérative. Les cellules nécrosées entourées alors de lymphocytes entraînent la rupture du capillicule biliaire et à leur place, apparaissent les lacs biliaires dont nous avons parlé. Carnot et Harvier, Ribadeau-Dumas et Lecène, Fiessinger et Albot ont décrit ces plages de nécrose sous le nom de foyers d'apoplexie biliaire « sorte de séquestre intra-hépatique fait d'une plage protoplasmique anhiste et acidophile, sans noyau, incrusté de thrombi biliaires parfois coalescents » (Caroli). **Mais les lésions dégénératives, loin de représenter un processus diffus comme dans les hépatites ictériques constituent seulement des foyers**

disséminés au sein d'un parenchyme peu modifié. La rareté relative des lacs biliaires en témoigne.

En dehors de ces foyers, il y a peu ou pas de distorsion ou de dislocation des travées hépatiques et, à moins de complications infectieuses, il n'existe pas d'autre signe de nécrose cellulaire ou d'inflammation intra-lobulaire. On n'observe pas de balloons-cells; les noyaux sont de taille normale et les phénomènes de mitose font défaut.

La question s'est posée de la signification exacte des lésions parenchymateuses. Représentent-elles un processus primitif comme au cours des hépatites ou sont-elles la conséquence de la stase biliaire ? Fiessinger, Albot et Dieryck ont étudié expérimentalement l'action de la rétention biliaire sur le parenchyme hépatique. Ils pensent que les nécroses ictériques résultent de l'hypertension biliaire entraînant une rupture des canalicules interlobulaires, ou d'une intoxication hépatique par la bile. Roholm et Krarup constatant que les lésions apparaissent plus rapidement en cas de rétention complète en déduisent que la cause en est due à une irritation légère mais permanente de la bile à laquelle s'ajoute peut-être une sécrétion réactionnelle des cellules hépatiques.

Le rôle des phénomènes inflammatoires dans la genèse des altérations parenchymateuses a également été discuté. Il ne semble pas qu'il soit primordial puisque les lésions ne sont ni plus précoces ni plus intenses qu'il y ait ou non des signes inflammatoires.

Il faut signaler enfin que selon Weisbrod, la stéatose peut se voir à un degré variable.

C) Les phénomènes inflammatoires.

Ils sont, en général, très discrets. Pour Roholm et Krarup, ils font le plus souvent défaut, se limitant soit à une légère hyperémie inter-cellulaire soit à une infiltration cellulaire modérée au niveau des espaces porte par des lymphocytes, des polynucléaires neutrophiles et des cellules longues, grêles, de couleur foncée, ressemblant à des fibrocytes. Nous avons déjà mentionné l'existence des lymphocytes qui forment une couronne inflammatoire autour des plages de nécrose. Les canaux biliaires peuvent être enfin le siège d'une infiltration leucocytaire soit dans leurs parois soit même dans leur lumière.

D) Le système réticulo-endothélial.

Il n'existe pas de modifications des cellules de Kupffer en dehors d'une surcharge biliaire importante à leur niveau.

E) Le tissu conjonctif.

La réaction du tissu conjonctif dépend essentiellement du degré de la sténose et de sa durée ; elle se manifeste assez tardivement, en effet, au cours de l'évolution. Roholm et Krarup divisent leurs biopsies en deux groupes :

— les unes pratiquées du 7^e au 110^e jour après le début de l'ictère : la prolifération du tissu conjonctif se limite aux espaces porte et ne constitue en aucun cas le trait caractéristique de la coupe.

— dans le second groupe, les biopsies furent pratiquées du 180^e au 370^e jour de l'évolution. On note un développement considérable du tissu conjonctif qui s'étend en travées à travers le parenchyme hépatique à partir de l'espace porte effaçant la structure trabéculaire. Au sein de ce tissu fibreux sont apparus de nombreux néo-canalicules biliaires et une infiltration de cellules pour la plupart mononucléées. Il existe une légère atteinte dégénérative des cellules parenchymateuses qui sont souvent petites et sombres, mais les tendances régénératives ne sont pas rares. La réaction du tissu conjonctif est particulièrement vive autour des zones de nécrose cellulaire. C'est dans ces cas de fibrose intense que l'on a pu parler de cirrhose cholostatique dont le caractère fondamental selon Guy Albot est d'ordre évolutif : « Lorsque l'ictère disparaît, la cirrhose cesse d'évoluer et s'immobilise à l'état de cirrhose résiduelle. »

CONCLUSION

On peut donc schématiser ainsi l'aspect histologique des ictères par rétention :

— intensité de la surcharge biliaire intra et inter-cellulaire déterminant des thrombi à l'intérieur des canaux biliaires généralement dilatés, et des lacs biliaires.

— discrétion des lésions dégénératives cellulaires qui se limitent à certains foyers disséminés au sein d'un parenchyme relativement intact, la structure trabéculaire étant respectée.

— les phénomènes inflammatoires sont également modérés et lorsqu'ils existent on trouve, en plus des cellules inflammatoires observées au cours des hépatites, des polynucléaires neutrophiles.

— degré très variable d'une sclérose en général peu évolutive.

Ce schéma varie évidemment avec le caractère complet ou incomplet de la sténose et avec sa durée. Au début de l'évolution, les signes de surcharge biliaire sont prépondérants. Ultérieurement, au bout d'un temps plus ou moins long, on voit se développer les lésions dégénératives et la réaction du tissu conjonctif. Les lésions histologiques semblent les mêmes, qu'il s'agisse d'une lithiase cholédocienne ou d'un ictère néoplasique.

L'aspect histologique des ictères par rétention se distingue donc nettement de celui des hépatites ictérigènes. Il ne semble cependant pas spécifique des ictères extra-hépatiques puisqu'on peut retrouver des lésions identiques au cours des hépatites d'allure cholestatique.

CHAPITRE IV

LES HÉPATITES DE TYPE CHOLOSTATIQUE

HISTORIQUE

Parmi les hépatites ictérigènes certaines revêtent un masque clinique, biologique et histologique jouant l'ictère par rétention. On conçoit la difficulté de leur diagnostic. Leur connaissance est relativement récente : la première observation fut rapportée par Fiessinger et Toupet en 1928. Depuis, d'autres cas ont été publiés, par Noël, Caroli et Paraf (1946), Demeulnaere et Boddaert (1949). Il faut signaler à Lyon les observations publiées par MM. Ravault, Vignon et Fraisse, et Vachon, Feroldi et Charrat. Dans un mémoire consacré à l'étude histo-pathologique des ictères par hépatite, les Professeurs Martin et Mallet-Guy rapportent 6 cas d'ictère chronique par hépatite avec surcharge biliaire. Enfin, cette question a fait l'objet de la thèse de Cote inspirée par le Professeur Agrégé Vachon et à Paris de la thèse de Dary.

SIGNES CLINIQUES

Il s'agit d'hépatites d'étiologie infectieuse, épidémique ou toxique, d'évolution prolongée le plus souvent, où les signes de rétention l'emportent habituellement sur les signes d'hépatite.

Le tableau clinique est variable. L'épisode initial caractéristique des hépatites épidémiques peut faire défaut, les signes infec-

tieux ou digestifs être réduits ou absents. Parfois on observe un début pseudo-lithiasique avec douleur et température. L'ictère s'accompagne de prurit, l'hépatomégalie est constante, plus importante que dans l'hépatite. La vésicule n'est jamais perçue. Le tubage duodénal ne ramène pas de bile ou très peu.

LES SIGNES BIOLOGIQUES

Plusieurs éventualités peuvent être réalisées :

— Les réactions de floculation et d'élimination sont positives et s'associent à une élévation du taux des phosphatases et du cholestérol.

— Les réactions de floculation et d'élimination sont négatives, mais le taux des phosphatases et du cholestérol est élevé.

— Les réactions de floculation et d'élimination sont négatives et les phosphatases et le cholestérol ont un taux normal ou abaissé.

Autrement dit, les signes cliniques et biologiques en imposent pour un ictère mécanique associé ou non à une hépatite, mais on ne saurait retenir le diagnostic d'hépatite pure. On comprend aisément que la plupart de ces malades aient été adressés au chirurgien. Or, l'exploration des voies biliaires confirmée par un contrôle radiologique et manométrique montre l'absence de tout obstacle mécanique ou fonctionnel.

LES LÉSIONS HISTO-PATHOLOGIQUES

L'histologie peut-elle lever l'incertitude ? Dans les diverses observations publiées, les biopsies révèlent des lésions parenchymateuses plus ou moins prononcées associées à une surcharge biliaire constante.

a) **La stase biliaire.** — Comme dans les ictères par rétention, elle apparaît dans les cellules hépatiques sous forme de grains ou d'amas jaunâtres plus ou moins denses. Les canalicules inter-cellulaires et intra-lobulaires sont dilatés et des thrombi biliaires y sont signalés. Dans une de leurs observations, les Professeurs Martin et Mallet-Guy notent l'existence de flaques biliaires.

b) **Les altérations parenchymateuses sont variables** ; elles semblent cependant rarement diffuses mais sont surtout intenses là où la stase biliaire est la plus importante. Les dégénérescences cellulaires n'offrent pas une topographie systématisée ; elles peuvent par endroits aboutir à la nécrose. La clarification cellulaire et les balloons-cells ne sont pas signalées. Les Professeurs Martin et Mallet-Guy décrivent des cellules hyperplasiques mais qui ne présentent pas de signes dégénératifs.

c) **Les phénomènes inflammatoires sont constants** sous forme de cellules rondes, le plus souvent de lymphocytes infiltrant les espaces portes et entourant les zones de nécrose.

d) **La réaction du tissu conjonctif est souvent importante.** — La sclérose infiltre les espaces porte et s'étend en rameaux pénicillés à l'intérieur même du lobule disloquant parfois les travées.

En somme, l'aspect histologique des hépatites cholestatiques se caractérise par l'importance des signes de surcharge biliaire associés à des signes d'hépatite plus localisés que dans les hépatites typiques et par le développement d'une sclérose plus ou moins accentuée.

Si l'on compare ces lésions à celles décrites au cours des ictères par rétention, on se rend compte de leur similitude ; cependant, les foyers d'apoplexie biliaire et les lacs biliaires semblent exceptionnels.

LE MÉCANISME HISTO-PATHOLOGIQUE DES ICTÈRES

Ces constatations nous conduisent à envisager la question que posait déjà Garnier en 1932 : y a-t-il une lésion spécifique de l'ictère ? Pour cet auteur, « l'ictère est le résultat d'une action purement dynamique qui dévie la sécrétion externe biliaire et en fait momentanément une sécrétion interne... Cette action peut s'exercer sans lésion apparente du foie ». Diverses théories ont tenté d'expliquer cette action dynamique :

a) **D'après Eppinger et Fiessinger, la rétention biliaire résulte d'une rupture canaliculo-interstitielle mettant en communication**

les espaces de Diesse et les capillicules biliaires inter-cellulaires.

La lésion est commune aux hépatites et aux sténoses cholédociennes ; elle est due dans le premier cas à la dégénérescence et à la nécrose cellulaire, phénomènes primitifs liés à l'action toxique ou infectieuse. Dans le deuxième cas, une surpression biliaire provoque l'éclatement des extrémités borgnes des capillicules surdistendus.

b) **Watson et Hoffbauer** estiment que la bile passe dans les espaces tissulaires au niveau de l'ampoule par suite d'une augmentation de perméabilité des capillicules (théorie de la rupture ampullaire).

c) **Pour CÉrtel**, il s'agit d'un phénomène d'inhibition sécrétoire. La bile floculée dans la cellule hépatique lésée ne peut pénétrer dans les capillicules.

d) **Toutes ces théories ont dû être abandonnées à la suite de l'étude fondamentale de Caroli, Paraf et Etévé, qui, avec la plupart des auteurs, expliquent la rétention biliaire par une cholostase intra-hépatique.** Ces auteurs montrent que les images de stase avec capillicules ectasiés et thrombi biliaires ne constituent pas une image propre aux ictères mécaniques et aux hépatites cholostatiques mais un phénomène commun à tous les autres types d'hépatite (atrophie aiguë du foie, hépatites ictérigènes bénignes, spirochétose ictéro-hémorragique, cirrhose alcoolique compliquée d'ictère). Elles se distinguent de celles des ictères mécaniques par l'absence de foyers d'apoplexie biliaire et par la différence de calibre des canalicules biliaires au niveau des espaces porte ; ceux-ci sont, en effet, de dimension normale en cas d'hépatite et sont ectasiés en cas d'obstruction extra-hépatique de la voie principale.

Ainsi, tout ictère résulte d'une obstruction mécanique à l'écoulement normal de la bile. La différence entre les sténoses cholédociennes et les hépatites ictérigènes porte seulement sur le siège extra ou intra-hépatique de l'obstacle.

e) **Les thrombi biliaires.** — Depuis longtemps, les thrombi biliaires ont été invoqués dans la genèse de l'ictère. Eppinger en parle dans son mémoire de 1903 et pense avec Lang qu'il pourrait s'agir d'albumine coagulée ; Hansen fait remarquer que « le fait que ces formations ne se voient que dans les ictères durant depuis

longtemps amène cette conviction qu'elles ne sont qu'une conséquence du trouble de la cellule hépatique et qu'elles ne sont pas autre chose qu'une des causes favorisantes de l'ictère ».

Lepèhne pense que les cylindres biliaires causent l'ictère au cours de beaucoup de maladies évoluant avec des lésions du foie.

Pour La Manna, les thrombi biliaires ne sont pas la cause de l'ictère car les mailles du système sont si nombreuses que la bile doit trouver son chemin ; il résulterait d'un dysfonctionnement de la cellule hépatique ou hépatose. Cette conception de l'hépatose est partagée par d'autres auteurs, en particulier par le Professeur Noël.

Les Professeurs Martin et Mallet-Guy pensent, au contraire, avec Caroli, Paraf et Etévé que les thrombi ne sont pas la cause mais la conséquence de la stase biliaire due elle-même à un étranglement des canaux intermédiaires de Hering. L'obstruction serait provoquée par le gonflement et l'œdème des cellules qui forment la paroi du canal et participent à l'inflammation.

Enfin, le Professeur Ravault a soulevé l'hypothèse d'une dystonie des voies biliaires intra-hépatiques.

CONCLUSION

Nous avons rappelé ici ces hypothèses, car elles tentent d'expliquer la similitude de l'aspect histologique qui peut exister entre les ictères par rétention et les ictères par hépatite. Il apparaît ainsi que l'histologie n'est pas capable dans ces cas de trancher le diagnostic et d'éviter au malade une intervention dans la crainte de laisser évoluer un obstacle chirurgical. Mais on sait également que ces ictères d'évolution prolongée et d'allure cholestatique bénéficient très souvent de tubages duodénaux et dans quelques cas d'interventions : sympathectomie péri-artérielle en particulier (Mallet-Guy).

CHAPITRE V

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

Mme C..., 32 ans, service du Prof. Agrégé Marcel Girard. Entrée le 25 juin 1951.

Pas d'antécédents digestifs ou hépatiques.

Début juin 1951, crise douloureuse de l'hypocondre droit avec température à 39°. Huit jours après, apparition d'un ictère progressif précédé de migraines, et qui dure depuis trois semaines.

A signaler, l'existence d'un ictère familial.

A l'examen, léger débord hépatique, pas de vésicule, pas de rate, pas d'œdème.

Laboratoire (26 juin 1951) :

Phosphatases : 5,1 U. R.

H. V. D. B. direct : 21.

Hanger : + + +.

Mac Lagan : 7,2.

Kunkel : 4.

Le diagnostic clinique d'hépatite est confirmée par le laboratoire malgré un Kunkel normal. Devant la persistance de l'ictère, une ponction-biopsie est pratiquée.

Ponction-biopsie, 9 juillet 1951 (Dr Plauchu) : Le foie présente des lésions considérables : 1° de cirrhose infectieuse évolutive inflammatoire.

2° d'infection des lobules hépatiques restants avec tuméfaction des cellules de Kupffer et sclérose interstitielle. Donc, cirrhose avec ictère très évolutive ou ictère cirrhogène.

L'évolution de la maladie a pu être suivie par les méthodes biologiques et par une nouvelle ponction-biopsie.

5 juillet 1951 :

Mac Lagan : 7,2.

Kunkel : 4.

Hanger : + + +.

Deuxième ponction-biopsie, 6 août 1951 (Prof. Agrégé Guichard) : Travées hépatiques normales. Gros espaces portes renfermant des néo-canalicules biliaires en nombre certainement accru. Une infiltration lymphocytaire moyennement développée au niveau des portions limitantes de cet espace porte se continue jusqu'aux parties périphériques des deux lobules adjacents. Pas de stéatose.

L'évolution régressive est confirmée par le laboratoire :

27 juillet 1951 :

Mac Lagan : 6,3.

Kunkel : 6,2.

Hanger : +++.

Il s'agit donc d'un ictère catarrhal d'évolution prolongée. Le diagnostic clinique et biologique d'hépatite est confirmé par la ponction-biopsie du foie.

OBSERVATION II

Mme Gui..., 29 ans, service du Prof. Agrégé Marcel Girard. Entrée le 12 décembre 1950.

Antécédents hépatiques : petites crises douloureuses de l'hypocondre droit sans température ni ictère. Il y a deux mois, apparition d'un ictère de type catarrhal bénin. Quinze jours après, régression sans disparition complète et recrudescence depuis dix jours. Prurit, matières décolorées, pas de température.

Aurait présenté un léger œdème malléolaire.

A l'examen : très léger débord hépatique mais foie non douloureux. Pas de rate, pas d'œdème, pas de circulation collatérale. Le reste de l'examen est négatif.

Le diagnostic clinique est celui d'ictère catarrhal d'évolution prolongée avec deux ondes évolutives.

Laboratoire (13 décembre 1950) :

Mac Lagan : 6.

Gros : +++.

Hanger : +++.

H. V. D. B. direct : +++.

H. V. D. B. indirect : 20.

Activité phosphatasique : 9,7.

Prothrombine : 60 %.

Protéines : 79 o/oo. - S/G : 0,83.

Radiographie du cadre duodénal : Duodénite D1-D2 - Méga-bulbe. Distension des portions inférieures de D2 et de D3 jusqu'à la pince mésentérique.

Le laboratoire confirme le diagnostic clinique d'hépatite mais en raison de l'évolution prolongée de l'ictère, une ponction-biopsie est pratiquée.

Ponction-biopsie (Dr Plauchu) : le fragment de foie envoyé est le siège d'une hépatite et ce qui domine ce sont les lésions cellulaires à type vacuolaire et à type de lésions du protoplasma. Les noyaux sont peu modifiés. Autour de ces cellules, réaction lymphocytaire importante et tuméfaction

des cellules de Kupffer. Réaction scléreuse inflammatoire diffuse dissociant et pénétrant dans les lobules hépatiques. Donc, hépatite ictérigène subaiguë à forme parenchymateuse avec sclérose inflammatoire ou cirrhose interstitielle prédominante. Il ne s'agit pas de maladie de Hanot.

Evolution : on n'a pu obtenir aucune nouvelle de la malade.

Il s'agit donc d'un ictère infectieux d'évolution prolongée dont le diagnostic a été établi par la clinique et le laboratoire et confirmé par la ponction-biopsie.

OBSERVATION III

(Observation due à l'obligeance de M. le Prof. Ravault)

M. Cou... Ictère datant de cinq semaines. Installation progressive précédée d'une phase d'anorexie de trois semaines. Ni température ni douleur. Pas de notion de contag direct. Seulement un traitement par piqûres au mois de novembre 1951.

Laboratoire :

Hanger : + + + +.

Mac Lagan : 15.

Phosphatases : 15 U. R.

Phosphore minéral : 50 mgr.

Le diagnostic clinique est hésitant ; le laboratoire oriente cependant vers un ictère par hépatite.

Ponction-biopsie (Dr Loisy) : sur le fragment envoyé, il existe une inflammation importante au niveau des espaces portes avec, au niveau de certains d'entre eux, déjà quelques néo-canalicules. De plus, il existe une distorsion des travées hépatiques où l'on identifie de nombreux balloons-cells. Enfin, quelques amas de lymphocytes intra-lobulaires signant les dégénérescences hépato-cytiques focales. Stéatose minime à 10 %. Pas de thrombi biliaires visibles. On fait le diagnostic histologique d'ictère par hépatite avec une réserve pour l'ictère par hépatite prolongée cirrhogène.

Evolution : disparition de l'ictère en cinq semaines.

Dans cette observation, le tableau clinique ne permet pas de trancher entre ictère par hépatite et ictère rétionnel. Le laboratoire est en faveur du premier diagnostic qui est confirmé par la ponction-biopsie, celle-ci éliminant formellement l'ictère par rétention.

OBSERVATION IV

(Observation due à l'obligeance du Prof. Agrégé Marcel Girard)

M. Kar..., 38 ans.

Antécédents : 15 mai 1952, épisode grippal avec rhino-pharyngite fébrile.

Vers le 3 juin, début d'un ictère apparu sans douleur ni température. amaigrissement de huit kilos. Bon appétit. Prurit. Matières décolorées. L'ictère persiste depuis trois mois lorsque l'on voit le malade pour la première fois.

A l'examen : gros foie mou. Pas de rate, pas d'œdème.

Le diagnostic clinique est hésitant et de sérieuses réserves sont à faire pour un ictère par rétention.

Laboratoire (3 septembre 1952) :

Hanger : +.

Kunkel : 15.

Cholestérol : 1,77.

Phosphatases : 5,3 U. R.

Les signes biologiques plaident nettement en faveur de l'hépatite.

Ponction-biopsie, 19 septembre 1952 (Dr Plauchu) : le fragment de foie ne présente pas la moindre trace de stéatose. La sclérose est très minime mais il existe un ou deux nodules nettement inflammatoires. A peu près partout, on trouve des aspects d'hépatite. Donc, hépatite infectieuse évolutive, peu cirrhogène, non éthylique. Pas de trace de néoplasme, pas de pigmentation.

Le malade est revu, le 8 novembre 1952 : disparition de l'ictère depuis dix jours.

Dans cette observation, le diagnostic ne permettait pas de trancher entre ictère par hépatite et ictère par rétention ; de sérieuses réserves étaient même à faire pour l'ictère néoplasique. Les signes biologiques plaidaient nettement en faveur de l'hépatite ; ce diagnostic a été confirmé par la ponction-biopsie du foie qui a éliminé formellement l'ictère rétentionnel.

OBSERVATION V

Mme No..., 51 ans, service du Prof. Agrégé Marcel Girard. Entrée, le 16 février 1952.

Pas d'antécédents. Ictère apparu sans crise douloureuse, précédé seulement d'un simple malaise général et de troubles dyspeptiques banaux et évoluant depuis trois semaines.

A l'examen : Ictère intense. Prurit. Matières décolorées. Température sub-fébrile. Foie mou, régulier, débordant de deux travers de doigt. Pas d'ascite, pas d'œdème des membres inférieurs.

Laboratoire :

Mac Lagan : 4,8.

Kunkel : 8.

Hanger : +++.

Phosphatases : 6,8 U. R.

Cholestérol : 1 gr, 50.

Radio du cadre duodénal : négative.

Séro-diagnostic pour leptospirose : négatif.

L'impression clinique est plus celle d'un ictère par cholédocite ou par rétention franche que d'un ictère par hépatite. Les signes biologiques ne permettent pas de trancher.

Première ponction-biopsie, 24 février 1952 (Dr Plauchu) : Sur le fragment envoyé, on peut éliminer la cholestase. Pas de thrombi biliaires, pas de stéatose, ce qui élimine l'ictère au cours de la cirrhose éthylique. Par contre, il existe : 1° des lésions d'hépatite interstitielle intense, cellules bi-nucléées

et noyaux monstrueux ; 2° une sclérose qui dissocie les travées hépatiques très inflammatoires qui peut aussi bien être celle d'un ictère cirrhogène au début que celle d'un post-hepatitis syndrome réversible.

4 mars 1952 :

Phosphatases : 6.
Mac Lagan : 4,2.
Kunkel : 2,8.
Hanger : +.
Cholestérol : 1,50.

Deuxième ponction-biopsie, 19 mars 1952 (Dr Loisy) : Le nettoyage du foie est remarquable depuis la dernière ponction-biopsie. L'aspect d'hépatite a disparu : plus d'infiltration leucocytaire, plus de balloons-cells. Il persiste seulement une légère inflammation des zones portales mais avec apparition d'une sclérose jeune inflammatoire faisant redouter l'évolution cirrhogène.

28 mars 1952 :

Mac Lagan : 1,3.
Kunkel : 8.
Hanger : +.
Phosphatases : 7.

Troisième ponction-biopsie, 7 mai 1952 (Dr Loisy) : Les espaces porte sont maintenant nettement scléreux mais ne sont plus inflammatoires. Le parenchyme a repris son aspect normal ; en somme, hépatite guérie qui garde à titre de séquelle une fibrose portale non évolutive ou légèrement inflammatoire et très peu évolutive.

La malade est revue le 10 mars 1953 : après un amaigrissement de sept kilos, elle a repris son poids normal ; bon état général. Doit surveiller son alimentation.

Foie et rate non perçus. Pas d'œdème des membres inférieurs. Pas de circulation collatérale ni d'ascite.

Dans cette observation, le diagnostic clinique n'avait pu être établi et on devait logiquement suspecter un ictère rétentionnel. Les signes biologiques ne permettaient aucune orientation diagnostique. La ponction-biopsie a éliminé formellement l'ictère par rétention et affirmé l'hépatite, dont elle a permis de suivre l'évolution histologique.

OBSERVATION VI

Mme Bes..., 60 ans. Entrée, le 30 janvier 1953, dans le service du Prof. Agrégé Marcel Girard.

Antécédents : Ulcus gastrique il y a dix ans, traité médicalement et guéri. Intervention en septembre 1952 pour néoplasme utérin confirmé par l'examen anatomo-pathologique.

Début janvier 1953, ictère d'installation progressive sans rémission accompagné d'amaigrissement et d'anorexie. État nauséux sans vomissements.

Constipation. Pas de douleurs. Pas de température.

A l'examen : foie de volume normal. Pas de rate, pas de vésicule perceptible, pas d'ascite, pas d'œdème des membres inférieurs. Ethylisme léger.

Cliniquement, on penserait plutôt à un ictère néoplasique bien que l'absence d'hypertrophie hépatique et la mollesse du bord inférieur du foie ne soient pas en faveur de ce diagnostic. L'examen local ne permet pas non plus de retenir le diagnostic de cirrhose éthylique.

Laboratoire (2 février 1953) :

Mac Lagan : 10,5.

Kunkel : 8,2.

Hanger : ++.

Phosphatases : 11.

Cholestérol : 3 gr.

Protéines : 61,6 o/oo. - S/G : 1,38.

Les signes biologiques sont en faveur d'une hépatite mais le taux des phosphatases ne permet pas d'éliminer l'ictère par rétention.

Ponction-biopsie, 6 février 1953 (Dr Plauchu) : Le fragment de foie envoyé ne présente aucune lésion d'ictère par rétention ou par cholostase. A peine un rambrus ou deux thrombi. Par contre, stéatose très discrète (moins de 10%). Il ne s'agit donc pas de cirrhose éthylique. La coupe peut s'interpréter de deux façons différentes : il existe tout de même une légère sclérose péri-portale inflammatoire et il existe aussi des îlots lymphocytaires dans le parenchyme. S'agit-il d'une cirrhose infectieuse virale ou s'agit-il d'un ictère infectieux prolongé cirrhogène ? Ce deuxième diagnostic a toutes nos préférences.

Evolution : régressive.

6 mars 1953 :

Mac Lagan : 5.

Kunkel : 19.

Hanger : +.

La ponction-biopsie a permis ainsi d'éliminer formellement l'ictère par rétention dans un cas où ni l'examen clinique ni les signes biologiques ne pouvaient orienter le diagnostic.

OBSERVATION VII

(Observation due à l'obligeance de M. le Prof. Ravault)

Sa... Mohamed, 44 ans. Entré, le 20 mars 1953.

Antécédents : traite pour ulcère du bulbe duodénal en 1952. Depuis un mois douleurs épigastriques profondes, sans horaire, différentes du syndrome ulcéreux. Altération notable de l'état général.

Douleurs sous-scapulaires droites associées à la douleur épigastrique. Depuis cinq jours apparition d'un ictère foncé, prurigineux et apyrétique.

A l'examen : la rate n'est pas perçue. Le foie est légèrement augmenté de volume mais non douloureux.

Le diagnostic clinique est soit ictère par rétention compliquant un ulcère du bulbe (péri-duodénite ou pancréatite) soit néoplasme du pancréas ayant évolué avec une symptomatologie pseudo-ulcéreuse. Les signes biologiques confirment ce diagnostic clinique d'ictère par rétention et montrent des signes d'hépatite associés.

Laboratoire (25 mars 1953) :

Gros : 15,5.

Mac Lagan : 15,7.

Hanger : + + + +.

H. V. D. B. direct : + +.

Phosphore : 40 mgr.

Phosphatases : 17,7 U. R.

Ponction-biopsie, 4 avril 1953. Dr. Fournier : Les fragments recueillis par ponction-biopsie révèlent l'existence d'une hépatite inflammatoire aigue intense avec infiltration lympho-plasmocytaire surtout pér-vasculaire mais importante prédominant dans les espaces portes mais intéressant aussi les veines centro-lobulaires. Dans cette inflammation existent en outre quelques plasmocytes. On note par ailleurs des altérations parenchymateuses assez importantes avec hépatocytes pl. et tri-lobés, atrophie ou atrophisme qui devient granuleux et parfois vasculaire. Il n'existe aucun signe de cirrhose ou de rétention biliaire. On peut donc conclure à l'existence d'une hépatite parenchymateuse intense de type inflammatoire sans rien qui permette actuellement de penser à une rétention biliaire ni à une évolution cirrhogène.

Evolution clinique régressive :

15 avril 1953 :

Gros : 2,2.

Mac Lagan : 20,4.

Hanger : + + + +.

Phosphatases : 9,6 U. R.

On voit ainsi dans cette observation l'intérêt de la ponction-biopsie qui a permis de redresser le diagnostic clinique et biologique d'ictère par rétention.

OBSERVATION VIII

M. Cha..., 15 ans, servie du Prof. Agrégé Marcel Girard. Entré le 2 mai 1952.

Antécédents : Ictère infectieux bénin il y a cinq ans.

Actuellement ictère survenant sans prodrome particulier. Le foie est dur, la rate est perçue en inspiration. Adénopathies cervicales et sous-cutanées.

Laboratoire (3 mai 1952) :

Mac Lagan : 4.

Kunkel : 8.

Hanger : + +.

Phosphatases : 14,4 U. R.

Cholestérol : 1,95.

Réaction de Paul-Bunnell : négative.

Le diagnostic clinique et biologique est celui de mésoenchymateux ou d'ictère par rétention.

Ponction-biopsie, 6 mai 1952. Dr. Lottin : Il existe sur le coupe d'une part des signes contradictoires d'hyperplasie : dilatation des canaux, élargissement des espaces portes par des cellules inflammatoires, hyperplasie, mais de l'autre

nérescence et de régénération côte à côte. On ne voit pas de thrombi biliaires ou bien quelques rares et très petits. Histologiquement, il faut considérer ce foie comme un foie d'hépatite subaiguë.

27 mai 1952 :

Mac Lagan : 1.

Kunkel : 1,4.

Hanger : négatif.

Phosphatases : 12 U. R.

Deuxième ponction-biopsie (Dr Loisy) : Examen confirmatif : aspect d'hépatite avec encore très rares thrombi, mais il existe maintenant une sclérose à disposition péri-portale avec néo-canalicules assez étendue. On pense beaucoup plus à un ictère infectieux cirrhogène qu'à un foie de stase.

6 mars 1953 : Le malade est revu : état général très satisfaisant. Aucun trouble digestif. Examen clinique entièrement négatif. Le foie n'est pas perçu.

Dans cette observation, la ponction-biopsie a permis de redresser un diagnostic clinique et biologique erroné en affirmant à deux reprises l'hépatite ictérigène.

OBSERVATION IX

Mme Ra... Marie, 49 ans, service du Prof. Agrégé Marcel Girard. Entrée, le 24 juillet 1951.

Ictère évoluant depuis deux mois, apparu sans manifestation douloureuse, sans température et ayant foncé progressivement avec amaigrissement de quatre à cinq kilos ; le mari de la malade aurait présenté un ictère trois mois auparavant.

A l'examen : le foie déborde légèrement, non douloureux. Vésicule non perçue. Pas d'œdème des membres inférieurs. Légère lame d'ascite.

Laboratoire (25 juillet 1951) :

Mac Lagan : 16.

Kunkel : 8,8.

Hanger : +++.

Phosphatases : 12,4 U. R.

Le tubage duodénal ramène de la bile.

Ni le tableau clinique ni les signes biologiques ne permettent d'orienter le diagnostic et, si la présence d'un ictère familial plaide en faveur d'un ictère par hépatite, on ne peut rejeter l'hypothèse d'un ictère par rétention compliquée d'hépatite.

Ponction-biopsie, 6 août 1951 (Prof. Guichard) : Travées hépatiques turgescentes mais normales. Gros espaces porte totalement fibreux avec canalicules biliaires visibles mais sans signe d'inflammation, sans exsudat leucocytaire. Aucune image de rétention biliaire. En somme, ictère par hépatite.

Evolution : disparition de l'ictère au bout d'un mois.

Une nouvelle ponction-biopsie est pratiquée quatre mois après.

Deuxième ponction-biopsie (22 décembre 1951) : Foie subnormal sur la plus grande partie de son étendue mais sur un quart du fragment, sclérose

très inflammatoire avec néo-canalicules. On fait le diagnostic de cirrhose infectieuse au début.

Mac Lagan : 9.

Kunkel : 10.

Hanger : +++.

17 mai 1952 : la malade est revue : pas d'œdème ; le foie et la rate ne sont pas perçus. Petite douleur de l'hypocondre droit sans horaire particulier pouvant cependant correspondre à des douleurs hépatiques. Le bon état général est en faveur d'une cirrhose post-ictérique non évolutive.

Revue en mars 1953 : Ni foie ni rate. Très bonne digestion. Pas d'œdème.

La ponction-biopsie a ainsi permis d'éliminer l'ictère par rétention et d'affirmer l'ictère par hépatite d'évolution cirrhogène dans un cas où ni le tableau clinique ni les signes biologiques ne suffisaient à orienter le diagnostic.

OBSERVATION X

M. Tri..., 23 ans, service du Prof. Agrégé Marcel Girard. Entré, le 28 mars 1950.

Ictère généralisé de moyenne intensité évoluant depuis trois ans par poussées avec frissons, endolorissement de l'hypocondre droit, léger prurit.

A l'examen : le foie et la rate ne sont pas perçus ; il existe un léger hippocratisme.

Pas d'ascite, pas de circulation collatérale, pas d'œdème des membres inférieurs.

Laboratoire (30 mars 1950) :

Globules rouges : 5.030.000.

Globules blancs : 5.000.

Résistance globulaire : légèrement augmentée.

H. V. D. B. direct : 12,80.

Cholestérol : 1,60.

Phosphatases : 5 U. R.

Hanger : négatif.

Mac Lagan : 4.

Pas d'exclusion vésiculaire au tubage.

Le diagnostic est soit celui d'ictère par obstruction incomplète soit celui d'hépatite mésenchymateuse.

Première ponction-biopsie, 15 avril 1950 (Dr Plauchu) : Le fragment de foie envoyé présente des lésions discrètes : 1° stéatose discrète peu étendue (moins de 10 %) à prédominance péri-sus-hépatique ; 2° de très rares îlots inflammatoires lymphocytaires dans le parenchyme. Un espace porté scléreux, deux aspects de sclérose inflammatoire.

En somme, ictère infectieux ou viral légèrement cirrhogène.

14 juin 1950, intervention (Prof. Santy) : Foie et pancréas normaux, voies biliaires libres, bon passage duodénal. Cholécystostomie. Sympathectomie de l'artère hépatique. Une biopsie-hépatique est pratiquée.

Biopsie hépatique (Dr Plauchu) : 1° bandes de sclérose pénicillée discrète, peu large, avec en certains points des îlots inflammatoires lymphocytaires. Il

commence à y avoir dans ces bandes de sclérose quelques néo-canalicules très discrets ; l'aspect est intermédiaire entre l'hépatite sclérogène et la cirrhose à l'extrême début.

2° Dégénérescence graisseuse localisée très discrète.

3° Les cellules hépatiques sont relativement en bon état et dans les capillaires, s'il existe une hyperplasie des cellules de Kupffer, les éléments blancs sont très rares éliminant ainsi un élément infectieux.

Donc, hépatite chronique avec tendance à la dégénérescence et à l'hépatisation cirrhogène. La différence entre cet examen et la ponction-biopsie pratiquée avant l'intervention est que les éléments cellulaires étaient plus intacts sur la ponction-biopsie et qu'il y avait moins de travées fibreuses.

Après l'intervention, le malade subit un traitement antibiotique (pénicilline-auroéomycine) et hépato-protecteur (lobamine-hépatrol).

L'intervention amène une diminution de l'ictère et une reprise de poids de six kilos.

Deuxième séjour : Octobre 1950 : l'ictère persiste mais beaucoup moins franc. Le foie et la rate ne sont pas perçus.

Laboratoire :

Mac Lagan : 5,3.

Cholestérol : 1,45.

Hanger : ++.

Gros : 1,6.

Takata : .+++.

Deuxième ponction-biopsie (Dr Plauchu) : Stéatose en régression (moins de 2 %) ; lésions d'hépatite discrète avec cependant trois ou quatre îlots inflammatoires dans le parenchyme, deux espaces porte légèrement infectieux, lymphocytaires. Même diagnostic : ou **ictère infectieux atténué** ou **ictère cirrhogène atténué**.

Le malade reçoit 18 injections de lobamine ; hépatrol per os ; cure à l'hôpital de Vichy.

Troisième séjour : Juin 1951 : l'ictère persiste mais il se serait atténué considérablement et l'évolution ne se fait plus par poussées.

A l'examen : subictère conjonctival net et teinte subictérique des téguments.

Laboratoire :

Mac Lagan : 4,7.

Kunkel : 3,5.

Hanger : négatif.

Phosphatases : 3,6 U. R.

Résistance globulaire : entre 5,40 et 2,70.

Troisième ponction-biopsie : Stéatose minime (à peine 5 %). Discrète sclérose péri-portale non inflammatoire, non évolutive et très nombreux aspects de régénérescence cellulaire, en particulier des noyaux monstrueux.

Quatrième séjour : Juin 1952 : revient après une cure de trois semaines à Vichy. Reste nettement ictérique et l'ictère évolue par poussées avec prurit et urticaire. L'examen est négatif : pas d'hippocratisme, foie et rate non perçus, pas de mélanodermie ni d'adénopathie.

Les examens de laboratoire, mise à part la galactosurie légèrement positive, ne permettent pas d'affirmer une hépatite importante :

Mac Lagan : 5,6.

Kunkel : 9.

Hanger : +.

Galactosurie provoquée :

Témoin = 0.

1^{er} échantillon : 11,35' o/oo - 200 cc. - 1 gr. 68.

2^e échantillon : 11,25 o/oo - 200 cc. - 0,25 gr.

3^e échantillon : 0.

4^e échantillon : 0.

Diurèse totale : 1 litre 900.

Galactose éliminé : 1 gr. 93.

Globules rouges : 4.100.000.

Globules blancs : 5.500.

Résistance globulaire : entre 4,4 et 6 o/oo.

Quatrième ponction-biopsie : Foie à peu près normal ; stéatose minime (moins de 5 %) ; sclérose discrète non évolutive et à peine inflammatoire.

Le diagnostic est difficile à trancher ; ni l'allure clinique ni les examens n'orientent vers un ictère hémolytique ; quant à la maladie de Hanot, ce n'est absolument pas son allure clinique. Les examens de laboratoire, mise à part la galactosurie, ne permettent pas d'affirmer l'hépatite. **La ponction-biopsie du foie a permis dans une telle observation d'éliminer l'ictère par rétention, diagnostic dont l'exactitude a été vérifiée par une intervention chirurgicale et de classer cet ictère d'évolution prolongée dans le cadre des hépatites chroniques à tendance cirrhogène.**

OBSERVATION XI

Mme Bec..., 54 ans, service du Prof. Agrégé Marcel Girard. Entrée, le 8 janvier 1951.

Antécédents : syndrome douloureux épigastrique tardif d'étiologie imprécise. Intervention en août 1950, pour diverticule duodénal.

Fin décembre 1950, apparition d'un ictère avec température à 38°5, décoloration des matières, prurit rebelle, constipation.

A l'entrée, ictère évoluant depuis trois semaines.

Examen : pas de gros foie, pas de rate, pas d'œdème.

Cliniquement, on fait le diagnostic d'hépatite.

Laboratoire :

Gros : +.

Mac Lagan : 21.

Hanger : + + + +.

Phosphatases : 6,9 U. R.

Le tubage duodénal ne ramène pas de bile.

Les signes biologiques confirment donc le diagnostic clinique d'hépatite.

Ponction-biopsie, 12 janvier 1951 (Dr Plauchu) : Le fragment de ponction-biopsie est très intéressant ; il ne présente aucune dégénérescence graisseuse et aucune lésion de cirrhose. Il existe quatre sortes de lésions :

1° une angiocholite certaine avec infiltration lymphocytaire des espaces porte ;

2° de petits abcès miliaires diffus disséminés dans le parenchyme ;

3° des thrombi biliaires nombreux ;

4° des altérations des cellules hépatiques elles-mêmes.

En somme, angiocholite déjà très avancée avec début d'hépatite.

Evolution : il s'agit d'une hépatite de cholestase ne relevant d'aucune cause évidente. Un traitement antibiotique amène la guérison clinique et biologique.

9 février 1951 :

Gros : négatif.

Mac Lagan : 2.

Hanger : négatif.

La malade est revue le 6 avril 1951 par le Docteur Girard qui la considère comme guérie.

Il s'agissait cliniquement dans cette observation d'un ictère par hépatite. La ponction-biopsie a montré des lésions de cholestase avec angiocholite dont l'étiologie n'a pu être établie. Il est difficile d'apprécier la valeur de la ponction-biopsie car il n'y a pas eu de vérification de l'intégrité anatomique ou fonctionnelle des voies biliaires.

OBSERVATION XII

(Observation due à l'obligeance de M. le Prof. Santy)

M. Jac..., 72 ans. Hospitalisé, le 4 avril 1952, pour ictère évoluant depuis novembre 1951, d'installation progressive, de plus en plus foncé et ayant présenté quelques variations dans son intensité. Ni douleur ni température. Amaigrissement de 10 kilos. Prurit intolérable, anorexie et digestion pénible.

A l'examen : ictère généralisé, franc.

Laboratoire :

Cholestérol : 1,37.

Phosphatases : 4,7 U. R. - 7,7 U. R. quelques jours plus tard.

Hanger : ++.

Mac Lagan : 1,5.

Gros : 1,4.

Le diagnostic clinique est celui d'ictère par rétention mais le taux relativement bas des phosphatases fait pratiquer une ponction-biopsie.

Ponction-biopsie, 17 avril 1952 (Dr Loisy) : Le fragment de foie présente d'importantes lésions : sclérose à topographie péri-lobulaire d'aspect évolutif avec fibrose des espaces porte et hypertrophie de la réticuline. Par ailleurs, existent de très nombreux thrombi biliaires avec dilatation des canalicules. Les cellules hépatiques sont pour la plupart en souffrance manifeste. Le diagnostic histologique est celui de **cirrhose cholestatique au cours d'un ictère par rétention.**

Intervention (Dr Replumaz, Dr Dujol) : Temps explorateur : la voie biliaire est distendue ; il existe une petite tumeur de la grosseur d'une noix au niveau de l'ampoule de Vater.

Temps opératoire : pancréatectomie totale de gauche à droite, implantation du cholédoque dans une anse grêle, implantation de l'estomac réséqué au tiers au-dessous de l'anastomose cholédocienne. Jéjuno-jéjunostomie au pied de l'anse.

Examen histo-pathologique : la muqueuse duodénale est ulcérée par un épithélioma canaliculaire typique infiltrant le chorion et le muscle sous-jacent.

Dans cette observation, la ponction-biopsie du foie a confirmé le diagnostic clinique d'ictère par rétention alors que le taux des phosphatases ne permettait pas de conclure en ce sens.

OBSERVATION XIII

Mme Ma..., 70 ans, service du Prof. Agrégé Marcel Girard.

Ictère installé depuis quatre semaines à la suite d'un épisode d'allure grippale accompagné surtout de douleurs lombaires. Légère température au début, puis évolution apyrétique jusqu'à il y a deux jours où apparaissent des douleurs en ceinture et une température à 38°5 suivie d'hémorragie intestinale.

Examen : Foie et rate non perçus. Pas d'ascite, pas de circulation collatérale.

Dans l'hypocondre droit, petite masse arrondie très dure qui est peut-être la vésicule.

Radio vésiculaire sans préparation, négative.

Laboratoire :

Phosphatases : 22 U. R.

Kunkel : 2.

Mac Lagan : 2.

Hanger : +.

H. V. D. B. direct : 20.

H. V. D. B. indirect : 0.

Le diagnostic clinique et biologique est celui d'ictère par rétention probablement par ampoullome vatérien.

Ponction-biopsie (Dr Plauchu) : Le fragment de foie envoyé présente une sclérose péri-portale discrète et non-inflammatoire mais un seul thrombus et encore dans un grand espace porte. Stéatose diffuse considérable à 75 ou 80 %. Nombreuses anomalies nucléaires.

Vue l'intensité de la stéatose, on est obligé de penser histologiquement à un **ictère chez une éthylique pré-cirrhotique.**

Evolution : la malade décède et l'autopsie révèle un néoplasme du tiers inférieur du cholédoque vérifié histologiquement.

Examen histologique d'un fragment de foie (Dr Plauchu) : aspect identique à celui de la ponction-biopsie ; le fragment est le siège d'une cirrhose avec une sclérose contenant des néo-canalicules inflammatoires à lympho-plasmodocytes avec une stéatose importante (80 à 90 %) qui ne laisse pas de

doute sur une étiologie éthylique antérieure. Il a bien été vu un ou deux thrombi mais tout petits. Il n'y a pas d'inflammation péri-portale prédominante. **On reste sur le diagnostic de cirrhose éthylique plus que sur celui de cirrhose biliaire et encore moins celui d'angiocholite.**

Cette observation constitue un échec de la ponction-biopsie ; les signes histologiques habituels de l'ictère rétionnel sont masqués par l'importance de la stéatose et de la sclérose péri-portale.

OBSERVATION XIV

Mme Por..., 58 ans, service du Prof. Agrégé Marcel Girard. Entrée, le 29 décembre 1952.

Malade diabétique présentant depuis quinze jours un ictère généralisé survenu après des troubles dyspeptiques légers sans colique hépatique ni température.

A l'examen : foie débordant de trois travers de doigt ; rate non perçue, pas d'ascite, pas d'œdème.

Laboratoire (2 janvier 1953) :

H. V. D. B. direct : 15.

H. V. D. B. indirect : 0.

Phosphatases : 7 U. R.

Glycémie : 1 gr. 52.

Protéines : 81,87. - S/G : 0,8.

Kunkel : 11.

Mac Lagan : 13.

Hanger : + + + +.

Le diagnostic clinique et biologique est celui d'ictère infectieux.

Ponction-biopsie, 5 janvier 1953 (Dr Plauchu) : 1° il ne s'agit pas d'une éthylique.

2° Il existe une cirrhose avec sclérose très inflammatoire évolutive, péri-portale et intra-lobulaire.

3° Intensité de la réaction des cellules de Kupffer.

4° Hépatite infectieuse diffuse interstitielle.

Deux diagnostics sont à discuter : **soit cirrhose biliaire soit, en raison de l'intensité de la sclérose diffuse, maladie de Hanot au début.**

19 janvier 1953 :

Mac Lagan : 12,5.

Kunkel : 18,7.

Hanger : + + + +.

13 février 1953 :

Mac Lagan : 5.

Kunkel : 16.

Hanger : + +.

Depuis, nous n'avons eu aucune nouvelle de la malade.

Cette observation montre les limites de la ponction-biopsie du foie qui ne peut trancher entre maladie de Hanot au début et cirrhose biliaire. Il est regrettable de n'avoir pu obtenir aucune nouvelle de la malade afin de suivre l'évolution de la maladie cliniquement et histologiquement.

OBSERVATION XV

(Observation due à l'obligeance de M. le Prof. Ravault)

Mme Zac..., 72 ans. Malade entrée, le 28 décembre 1950, pour un ictère annaru depuis une dizaine de jours, généralisé, s'accompagnant de prurit, d'épistaxis, de gingivorragies et d'un petit mouvement thermique.

A l'examen : foie hypertrophié surtout au niveau du lobe gauche.

Laboratoire :

Mac Lagan : 14.

Takata : ++.

Hanger : ++++.

Phosphatases : 3,8 U. R.

L'évolution se fait en un mois vers la guérison.

Le diagnostic porté est celui d'hépatite ictérigène.

28 mars 1952 : Deuxième séjour : la malade revient pour anorexie, asthénie et surtout pour des épistaxis très importantes. Il existe un certain degré de subictère. Le foie est nettement hypertrophié surtout à gauche.

Laboratoire :

Hanger : ++++.

Gros : 1.

Mac Lagan : ++.

L'évolution récidivante et l'hypertrophie hépatique font émettre des réserves pour un ictère néoplasique.

Ponction-biopsie (Dr Loisy) : Le fragment envoyé est le siège d'une cirrhose annulaire importante avec néo-canalicules d'aspect peu inflammatoire. L'absence de stéatose, l'existence de nombreux balloons-cells imposent le diagnostic de **cirrhose post-hépatitique**. L'hypothèse d'une obstruction cholédocienne est à rejeter complètement. Il existe cependant une stéatose localisée très minime et l'on doit faire des réserves pour une cirrhose éthylique avec stéatose minime.

17 août 1952 : Troisième séjour : état inchangé :

Hanger : ++.

Gros : 2.

Cette observation montre la valeur de la ponction-biopsie qui a permis d'éliminer l'obstacle cholédocien dans un cas où l'on pouvait faire quelques réserves pour ce diagnostic, mais qui n'a pu trancher formellement entre cirrhose post-hépatitique et cirrhose éthylique.

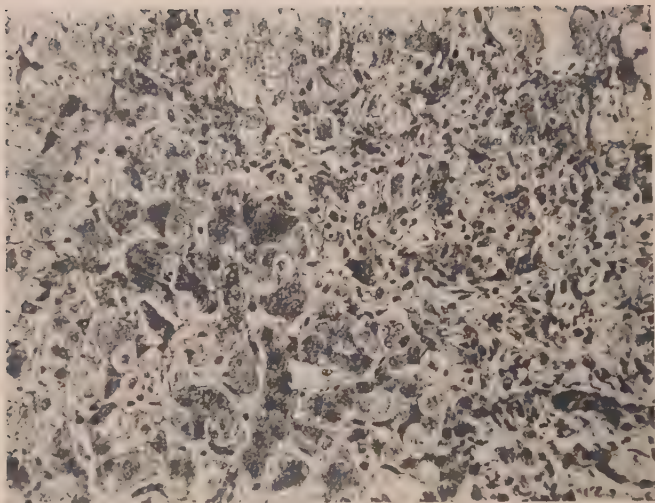


Fig. 1. — **Hépatite virale.** « Triaditis », distorsion des travées,
« Balloons-cells ».

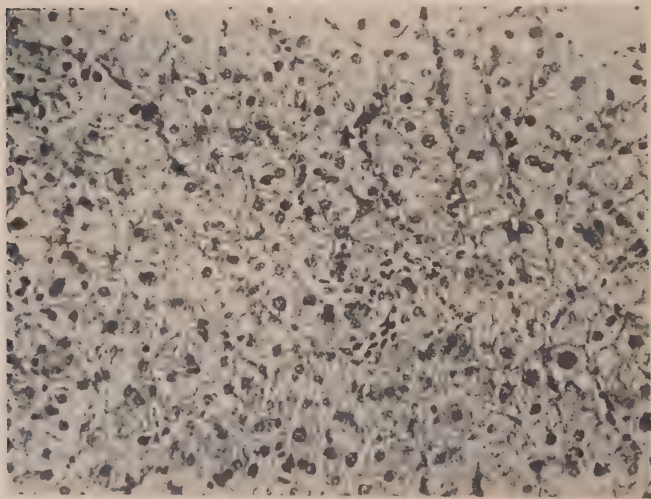


Fig. 2. — **Hépatite.** Infiltration de cellules inflammatoires en
foyer autour d'une zone de dégénérescence cellulaire.

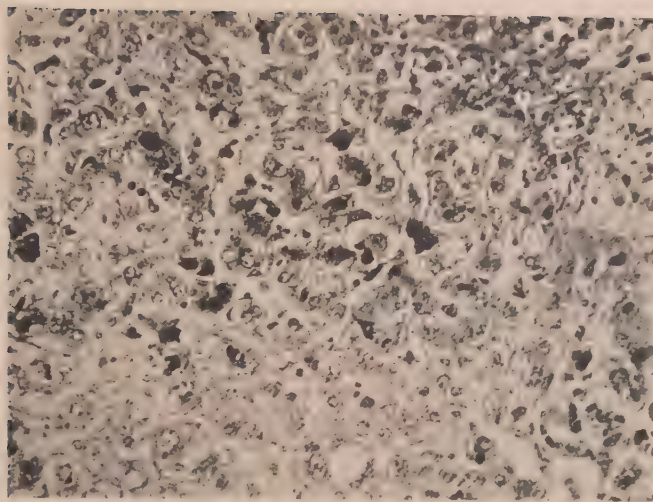


Fig. 3. — Thrombi biliaires au cours de l'ictère par rétention.

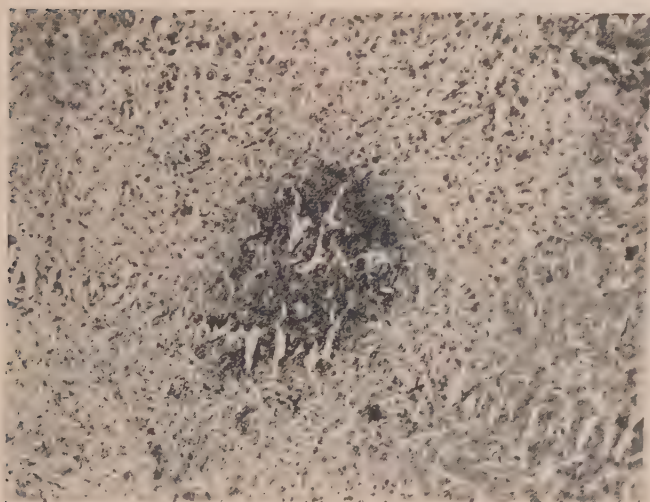


Fig. 4. — Lac biliaire au cours de l'ictère par rétention.

CHAPITRE VI

VALEUR DE LA PONCTION-BIOPSIE DANS LE DIAGNOSTIC ENTRE ICTÈRE PAR HÉPATITE ET ICTÈRE PAR RÉTENTION

L'aspect histologique des hépatites ictérigènes se distingue suffisamment de celui des ictères mécaniques pour que le diagnostic histologique soit le plus souvent aisé et apporte une importante contribution à un diagnostic clinique parfois hésitant. Cependant, il existe dans certains cas des difficultés et affirmer que la ponction-biopsie offre une certitude absolue, comme on avait pu l'espérer, serait une erreur.

LES ÉLÉMENTS DU DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE

Nous rappellerons seulement les éléments de ce diagnostic, les résultats de leur étude comparative se trouvant rassemblés dans un tableau de Weisbrod et Schiff que nous reproduisons.

Les principaux éléments différentiels portent sur :

- les phénomènes inflammatoires ;
- les lésions cellulaires ;
- la surcharge biliaire.

a) **Les phénomènes inflammatoires.** — Ils peuvent s'observer au cours des hépatites comme au cours des ictères mécaniques ; ils sont plus précoces et plus importants dans l'hépatite et cons-

titués alors de lymphocytes principalement, de monocytes ou d'éosinophiles. Ces mêmes cellules existent dans les ictères extra-hépatiques mais il s'y ajoute des polynucléaires neutrophiles. Il n'est pas rare non plus que les mêmes polynucléaires neutrophiles infiltrent les canaux biliaires. Ces phénomènes de cholangite font totalement défaut dans l'hépatite virale.

TABLEAU RÉCAPITULATIF
des signes histologiques différentiels entre ictère par hépatite
et ictère par rétention
(d'après Weisbrod et Schiff)

Lésions	Hépatites	Ictères par rétention
Universal « triaditis ».....	+++	0 à +
Inflammation de l'espace porte.....	+++	± à ++
Caractère de l'exsudat.....	Lymph. mono. éosino.	Lymph. poly. Mono.
Exsudat intra-lobulaire.....	± à +++	0 à +
Dilatation des canaux biliaires.....	0	+
Prolifération des canaux biliaires.....	0 à +	± à +++
Cholangite.....	0	± à ++
Artefact épithélial intra-canaliculaire.....	0 à ±	+ à ++
Stase biliaire dans les grands canaux.....	0	0 à ++
Stase dans les canalicules.....	± à ++	++ à +++
Stase intra-cellulaire.....	± à +	++ à +++
Pigmentation de cellules de Kupffer.....	+ à ++	++ à +++
Nécrose focale intra-lobulaire.....	+ à +++	0 à ±
Hyalinisation focale des cellules.....	++	0
Vacuolisation graisseuse.....	0	0 à +
Dégénérescence graisseuse.....	0	0 à ++
Apoplexie biliaire.....	0	0 à ++
Balloons-cells.....	+ à +++	0
Cellules atrophiques.....	+ à +++	0 à ±
Anomalies nucléaires.....	++	0
Figures de mitose.....	0 à ++	0 à ±
Noyaux multiples.....	++ à +++	0 à ±
Irrégularités des travées.....	± à +++	0 à +
Fibrose de l'espace porte.....	0 à ±	0 à ++

b) **Les lésions cellulaires.** — Elles diffèrent à la fois par leur aspect et leur répartition.

Les lésions cellulaires les plus hautement caractéristiques des hépatites sont constituées par la ballonisation : ce sont les cellules claires de Guy Albot, les balloons-cells des auteurs américains, cellules volumineuses, comme gonflées, de coloration pâle. Ce type de dégénérescence n'est pas constant, en tous cas plus rare que la dégénérescence atrophique où les cellules s'aplatissent, se colorent intensément puis se nécrosent. **Surtout, ces lésions qui prédominent à la zone centro-lobulaire constituent un processus diffus** entraînant une altération de l'ordonnance trabéculaire du lobule.

Dans les ictères mécaniques, au contraire, elles forment des foyers disséminés dans le lobule sans affecter une répartition systématisée. Ces foyers apparaissent plus nombreux avec la durée de l'ictère : à leur niveau les cellules se rétrécissent, s'aplatissent, se colorent mal laissant apparaître le réticulum habituellement invisible. La dégénérescence peut aller jusqu'à la nécrose et, à leur place, apparaissent des lacs biliaires.

c) **La surcharge biliaire.** — En dehors des formes cholostatiques elle est peu évidente dans les hépatites. Les canalicules ne sont pas ou sont peu dilatés. Si l'on observe parfois des thrombi biliaires, ils sont de petite taille, peu volumineux et surtout peu nombreux. Rarement, en effet, existe une stase biliaire telle qu'on puisse considérer l'aspect comme dû à un ictère par rétention.

Ceux-ci, en effet, se caractérisent avant tout par une stase biliaire importante cellulaire et canaliculaire, les canalicules intra-lobulaires sont dilatés et souvent obstrués par des thrombi biliaires nombreux et volumineux. **Les lacs biliaires représentent les images hautement évocatrices des ictères mécaniques ;** ils siègent au niveau des foyers d'apoplexie biliaire, les cellules nécrosées ayant entraîné la rupture des canalicules inter-cellulaires ectasiés.

d) **Les autres types de lésions hépatiques** importent moins au diagnostic différentiel; la sclérose constitue un stade évolutif dans les deux cas et est fonction de la durée de l'ictère.

La stéatose peut se voir à un degré assez minimè alors qu'elle fait défaut dans l'hépatite.

RÉSULTATS STATISTIQUES

Nous ferons état tout d'abord de la statistique publiée par Weisbrod, Schiff et leurs collaborateurs en 1950.

Ces auteurs rapportent 64 hépatites vérifiées par l'évolution clinique puisque tous les malades ont guéri sauf un mort d'atrophie jaune aiguë du foie comme l'a montré l'autopsie. Sur ces 64 cas d'hépatite, la ponction-biopsie confirma ou établit le diagnostic dans 55 cas. Quatre fois, l'image histologique jouait l'ictère par rétention ; cinq fois la ponction-biopsie ne permit pas de conclure.

Weisbrod et Schiff insistent particulièrement sur l'époque au cours de l'évolution de la maladie à laquelle est pratiquée la ponction-biopsie. Parmi 29 biopsies pratiquées les deux premières semaines, ils notent une erreur ; sur 27 biopsies pratiquées les troisième et quatrième semaines, il y eut six erreurs, et deux erreurs sur cinq biopsies pratiquées les sixième et septième semaines. La fréquence des erreurs semble donc croître avec la durée de l'ictère. « Elles s'expliquent facilement, disent Weisbrod et Schiff, par la disparition ou la nette diminution des lésions intra-lobulaires alors que persistent les altérations péri-portales au cours de la phase tardive de la maladie, lésions pouvant être confondues avec l'ictère par rétention. »

Les mêmes auteurs rapportent 17 cas d'ictère par rétention vérifiés par la chirurgie ou par autopsie ; dans tous les cas, le diagnostic correct a été établi par la ponction-biopsie ; dans 16 cas, elle a confirmé le diagnostic clinique. Sur 13 cas d'ictère par rétention probable ils relèvent une erreur chez un malade présentant une lithias cholédocienne avec angiocholite.

Notre statistique concerne 15 malades présentant soit un ictère d'évolution prolongée soit un ictère où les signes cliniques ou le laboratoire ne permettent pas d'orienter le diagnostic.

a) **Hépatites.** - Nous rapportons 10 observations d'hépatite ictérogène. Quatre fois, la ponction-biopsie a confirmé le diagnostic établi cliniquement ou biologiquement. Dans deux observations seulement (obs. I et II) le diagnostic avait été fait à la fois

par la clinique et le laboratoire. Les deux autres observations (obs. III et IV) concernent des malades présentant un tableau clinique ne permettant pas de conclure, avec des signes biologiques en faveur de l'hépatite.

Dans six cas, la ponction-biopsie a affirmé l'hépatite. Chez trois malades (obs. V, VI et X), l'aspect évolutif de l'ictère ou les antécédents permettaient de suspecter un ictère par rétention mais les tests de floculation et le taux de phosphatases ne corroboraient pas cette hypothèse.

Dans une observation (obs. IX), la ponction-biopsie s'était avérée indispensable car ni l'aspect clinique ni les signes de laboratoire n'orientaient le diagnostic. Deux fois enfin (obs. VII et VIII), elle a permis de redresser un diagnostic erroné car le tableau clinique et les signes biologiques plaidaient nettement en faveur d'un ictère par rétention.

L'exactitude du diagnostic histologique fut vérifiée par l'évolution clinique qui s'est effectuée dans le sens de la guérison sauf chez un malade atteint d'un ictère chronique évoluant depuis trois ans où la ponction-biopsie a affirmé l'hépatite chronique à marche lente. Une intervention a même été pratiquée qui montra l'absence de tout obstacle.

Nous avons classé à part l'observation XI où le tableau clinique plaidait nettement en faveur de l'hépatite mais où la présence de thrombi biliaires et d'abcès miliaries diffus à la coupe a fait dire hépatite de cholestase sans qu'on puisse trouver de cause évidente.

b) Les observations XII et XIII concernent **deux ictères par rétention** ; dans la première, la ponction-biopsie a confirmé le diagnostic clinique d'ictère néoplasique malgré un taux de phosphatases inférieur à 10 unités Roberts. La deuxième observation constitue un échec de la ponction-biopsie. Il s'agissait d'un néoplasme du tiers inférieur des voies biliaires ; le caractère mécanique de l'ictère avait été affirmé par les signes fonctionnels et les tests hépatiques. L'image histologique, en raison de la pauvreté des signes de surcharge biliaire, de l'importance de la stéatose et de la sclérose péri-portale, ne permettait pas d'autre interprétation que celle de cirrhose éthylique.

c) **Dans les deux dernières observations, la ponction-biopsie n'a pas permis de trancher le diagnostic.** Dans la première, le diagnostic était hésitant ; il s'agissait d'après l'histologie de cirrhose

biliaire ou de maladie de Hanot au début. Il est regrettable que nous n'ayons pu avoir des nouvelles de la malade afin de vérifier le diagnostic.

Dans la deuxième enfin, la ponction-biopsie pratiquée à l'occasion d'une récidive ictérique a permis d'écarter l'ictère mécanique mais n'a pu trancher formellement entre cirrhose post-hépatique et cirrhose éthylique.

VALEUR DE LA PONCTION-BIOPSIE

La ponction-biopsie du foie s'avère ainsi comme un moyen de diagnostic dont l'intérêt n'est plus à démontrer. Bouteille écrivait dans sa thèse à propos des tests de floculation que dans les cas douteux « seule une étude directe du parenchyme hépatique peut montrer la lésion exacte ». Notre statistique répond à cette idée; le diagnostic entre ictère par hépatite et ictère par rétention repose souvent sur un faisceau d'arguments. Si la pratique systématique de la ponction-biopsie chez tout sujet présentant un ictère peut paraître audacieuse et superflue, elle s'avère indispensable dans les cas litigieux, c'est-à-dire les cas où la clinique et le laboratoire ne suffisent pas à établir le diagnostic ou bien se trouvent en contradiction, ou bien encore dans tous les cas où l'on a des raisons de suspecter un ictère par rétention. Notre statistique montre que dans 6 cas sur 10 la ponction a établi à elle seule un diagnostic correct et permis d'éliminer un ictère par rétention. Weisbrod, Schiff et leurs collaborateurs estiment que la ponction-biopsie offre un diagnostic exact dans 87 % des hépatites virales, dans 90 à 100 % des cas pour les ictères par rétention. Ces pourcentages s'avèrent supérieurs au pourcentage de diagnostics exacts établis respectivement par la clinique et le laboratoire.

Mais nos observations montrent également l'existence de causes d'erreurs et il faut envisager des limites à la valeur de la ponction-biopsie. Ces erreurs relèvent de diverses causes que nous avons déjà entrevues :

a) Nous avons déjà mentionné les difficultés du diagnostic entre hépatite d'allure cholestatique et ictère par rétention, mais il sem-

ble cependant d'après l'observation de Noël, Caroli et Paraf que la forme cholostatique représente une forme compliquée de l'hépatite apparaissant au bout de trois à quatre semaines. La ponction-biopsie permettrait donc un diagnostic à condition seulement qu'elle soit pratiquée au début de l'évolution de la maladie.

b) L'ictère peut se greffer sur un foie lésé antérieurement par un agent infectieux ou toxique, en particulier sur un foie cirrhotique. L'observation XIII en est un exemple : la nature mécanique de l'ictère évoluant sur un foie présentant une stéatose de l'ordre de 80 % ne put être reconnue. Le diagnostic des ictères rétionnels avec les ictères survenant au cours d'une cirrhose éthylique est souvent difficile, comme l'ont souligné Caroli, Paraf et Etévé qui écrivent :

« Quand l'espace porte est envahi de sclérose extensive aux dépens des lobules, il est presque impossible d'élucider si l'on est en présence d'une ectasie par stase mécanique extra-hépatique des vrais canaux biliaires ou d'une distension des néo-canalicules gorgés de bile. »

c) Principalement lorsque l'on est en présence d'un ictère d'évolution prolongée, le diagnostic peut offrir des difficultés entre cirrhose cholostatique et maladie de Hanot : même sclérose diffuse infiltrant la zone péri-portale et s'insinuant à travers les lobules ; même discrétion des lésions parenchymateuses, présence de thrombi biliaires dans l'un et l'autre cas, et comme le soulignent Giraud et Cazal, « l'histologie hépatique n'a rien de bien caractéristique..., la sclérose diffuse donnée comme spéciale à la maladie de Hanot s'observe aussi dans les cholostases, même les nodules lympho-conjonctifs ne sont que la signature de l'infection lente ». Les Professeurs Martin et Mallet-Guy pensent que l'ictère de la maladie de Hanot ne résulte pas d'une hyperhépatie mais serait un « ictère par rétention dont l'obstacle est situé à la périphérie du lobule ou dans le lobule lui-même ; la sclérose par sa diffusion bloquerait les pièces intermédiaires de Hering ». Il semble donc que le critère entre cirrhose cholostatique et maladie de Hanot soit beaucoup plus d'ordre clinique et évolutif qu'histologique.

d) On conçoit ainsi l'importance qu'il y a à pratiquer la ponction-biopsie le plus tôt possible au cours de l'évolution de l'ictère. Nous avons déjà insisté sur le fait que les lésions les plus pures

s'observent au début de la maladie. Weisbrod et Schiff montrent que le nombre des erreurs augmente avec la durée de l'ictère, mais pour respecter cette notion de ponction-biopsie précoce, il faut en admettre la pratique systématique au même titre que le dosage des phosphatases et les tests de floculation chez tout sujet présentant un ictère.

e) **Afin de réduire au maximum les causes d'erreur, la biopsie doit être non seulement précoce mais encore être examinée par un anatomo-pathologiste expérimenté.** Le tableau récapitulatif de Weisbrod et Schiff montre, en effet, que le diagnostic différentiel repose souvent sur des nuances histologiques et en plus des images décrites l'impression d'ensemble entre en ligne de compte : plus l'histologiste a examiné de coupes plus la proportion de diagnostics exacts devient grande.

CONCLUSIONS

I. — Le diagnostic étiologique d'un ictère doit être posé le plus rapidement possible afin de mettre en œuvre un traitement efficace ; or, les signes cliniques et biologiques ne permettent pas toujours d'étayer le diagnostic. La ponction-biopsie du foie mérite de prendre place parmi les méthodes d'investigation courantes à mettre en œuvre en présence d'un malade atteint d'un ictère.

II. — Les observations que nous publions montrent que la ponction-biopsie permet un diagnostic exact là où la clinique et le laboratoire ont échoué. Dans notre statistique, en effet, elle a confirmé deux fois le diagnostic clinique et biologique d'hépatite. Deux fois, elle a confirmé le diagnostic biologique d'hépatite alors que le tableau clinique ne permettait pas de conclure. Trois fois, elle a affirmé l'hépatite et éliminé l'ictère par rétention dans des cas où il pouvait être suspecté. Une fois, elle a affirmé l'hépatite alors que ni le tableau clinique ni les signes biologiques n'orientaient le diagnostic. Deux fois, elle a redressé le diagnostic clinique et biologique erroné d'ictère par rétention en affirmant l'hépatite. Une fois, enfin, elle a confirmé le diagnostic clinique d'ictère néoplasique.

III. — L'aspect histologique des ictères par hépatite se distingue suffisamment de celui des ictères par rétention pour que dans la majorité des cas le diagnostic puisse être établi sans trop de difficultés.

IV. — La méthode histologique possède cependant des limites : dans notre statistique, une fois le diagnostic histologique a été erroné et deux fois la ponction-biopsie n'a pas permis de con-

clure. Les échecs de la ponction-biopsie concernent d'une part les hépatites cholostatiques, d'autre part les cas où elle est pratiquée à une phase tardive de l'évolution, ou bien encore lorsque l'ictère se greffe sur un foie antérieurement lésé par une atteinte infectieuse ou toxique, aiguë ou chronique.

V. — Les difficultés de diagnostic et les causes d'erreur apparaissent moins fréquentes si la ponction-biopsie est pratiquée précocement après le début de l'ictère et si les coupes sont examinées par un anatomo-pathologiste averti.

Vu :
Le Doyen,
H. HERMANN.

Le Président de la Thèse :
P. MALLET-GUY.

Vu et permis d'imprimer :
Lyon, le 5 Juin 1953.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,
André ALLIX

BIBLIOGRAPHIE

ALBOT (G.). — Hépatites et cirrhoses. Thèse, Paris, 1931.

— Le syndrome anatomo-clinique des hépatites parenchymateuses diffuses. *Ann. anat. pathol.*, 1936, 13, 7.

ALBOT (G.) et CAROLI (J.). — Les hépatites satellites des cholécystites chroniques. *Ann. anat. pathol.*, 1931, 8, 3.

ALBOT (G.), TRICARD, Mlle DONTZOF. — Rapport entre le syndrome biologique et l'aspect histologique de la période critique de l'ictère catarrhal. *Sem. Hôp. Paris*, 24 mai 1948.

BADON. — Les cirrhoses post-ictériques. Thèse, Lyon, 1952.

BAUMEL, SERRE et CAZAL. — La ponction-biopsie dans le diagnostic des affections hépatiques. *Arch. Mal. App. digest.*, 1947, 36, 475-490.

BERNARD et PAGET. — Appoint du syndrome bio-chimique dans le diagnostic et le pronostic des ictères. *Arch. mal. app. digest.*, 1948, 37, 82.

BOUTEILLE (H.). — Valeur sémiologique de l'association des réactions de Takata et de Mac Lagan au dosage des phosphatases au cours des ictères. Thèse, Lyon, 1948-49.

BRULÉ et COTTET (J.). — Quelques éléments du diagnostic différentiel entre ictère par obstruction cholédocienne et ictère par hépatite. *Presse Méd.*, 1935, 88, 1705-1708.

CARNOT et HARVIER. — Contribution à l'étude de l'apoplexie biliaire. *Arch. de Méd. expér. et d'anat. pathol.*, janvier 1907.

CAROLI (J.). — Valeur comparée des signes cliniques et biologiques dans le diagnostic des ictères par rétention. Arch. Mal. App. Digest., juillet-août 1947, 36.

— Diagnostic général des ictères par rétention. Mal. Foie et voies biliaires. Collection Méd. Chir. Flammarion, 1065.

CAROLI (J.) et ETÉVÉ (J.). — Les cirrhoses cholostatiques. Le Concours médical, 1952, 1, 9, 17.

CAROLI (J.), PARAF (A.) et ETÉVÉ (J.). — Etude histo-pathologique de la rétention biliaire. Sem. Hôp. Paris, 2 mars 1950, 17, 743.

CHAFFIEL. — Valeur clinique de la ponction-biopsie du foie. Thèse, Lyon, 1950.

COTE (J.). — Les ictères par hépatite d'aspect cholostatique. Thèse, Lyon, 1951-52.

DARY. — Les formes cholostatiques pures des hépatites ictérogènes. Thèse, Paris, 1952.

DEMEULNAERE et BODDAERT. — Hépatite et ictère prolongé. Acta gastro-enterologica belgica, mai-juin 1949, 12, 325-339.

DIBLE, Mac MICHAEL, SCHERLOCK. — Lancet, 1943, 2, 402.

DUCCI, BARAHONA, BARZENATTO. — The clinical course of hepatitis. Gastro-enterology, 1951, 17, 45-56.

EDLUND (Y.). — Diagnostic de l'ictère intra et extra-hépatique. Nordisk medicin, Stockholm, 1950, 44, 35.

EICHOLZ. — Le traitement chirurgical des ictères par hépatite. La sympathectomie péri-artère hépatique. Thèse, Lyon, 1949-50.

EPPINGER. — Die hepatolienale Erkrankungen. Berlin, J. Springer, 1920.

— Uber Ikterus Catarrhalis und Naunyns cholangie. Klin. Woch., 1929, p. 269.

— Beitrage Zur Normalen und Pathologischen Histologie der Menschlichen Gallen-Kapillaren mit Besonderer Berücksichtigung der Pathogenese der Ikterus. Beitrag. Path. Anat., 38.

FIESSINGER et LYON-CAEN. — Le rôle de la cellule hépatique dans la détermination des ictères expérimentaux. Journ. Physiol. et Pathol. Gen., novembre 1910, 6, 958-972.

- FIESSINGER et ROUDOWSKA. — La cirrhose biliaire expérimentale. Etude de pathologie et d'histo-génèse générale. Arch. Méd. expér. et anat. pathol., janvier 1914, 1, 18, 50.
- FIESSINGER, ALBOT et DIERYCK. — Le retentissement hépatique de la stase biliaire. Ann. Anat. path., juin 1931, 8, 6.
- FIESSINGER et ALBOT. — La cirrhose résiduelle à la suite des sténoses prolongées du cholédoque. Bull. et Mém. de la Soc. Méd. Hôp. de Paris, 2 février 1931, 3, 150-157.
- FIESSINGER, ALBOT et THIEBAUT. — Rapport entre les troubles de la fonction galacto-pexique et les lésions histologiques des hépatites. Ann. de Méd. Mod., 1932, 31, 3.
- FIESSINGER et LAUR. — La cholestase microscopique. Rev. Méd.-Chir., mal. foie, 1933.
- FORAY. — Le test de Hanger dans la pathologie hépatique. Thèse, Lyon, 1949.
- GIRARD (M.) et PLAUCHU (M.). — Valeur clinique de la ponction-biopsie du foie. Journal méd. Lyon, 20 mai 1951, 753.
- GIRARD (M.), PLAUCHU (M.) et LOISY (C.). — Les cirrhoses : essai de classification. Journ. méd. Lyon, 5 février 1953, 794.
- GIRAUD (G.) et GAZAL (P.). — Cirrhose biliaire et Maladie de Hanot. Sem. Hôp. Paris, 1947, 23, 2407-2416.
- HIYEDA (Kentarô). — Experimentelle Studien Über den Ikterus. Ein Beitrag zur Pathogenese des Stauungsikterus. Beitr. Path. Anat., 73, 541, 1925.
- KLEMPERER, KILIAN et HEYD. — The pathology of ikterus catarrhalis. Arch. Pathol. and Labor. Med., novembre 1926, 2, 5.
- KLOTZ (B.). — Les ictères par cholédocite. Thèse, Paris, 1935.
- LAFAY. — Valeur comparée des réactions de Takata, Hanger, Mac Léger dans les affections hépatiques. Thèse, Lyon, 1949.
- LIPP, LENZER (A.), AARON (A.). — The accuracy of diagnosis of jaundice. J. A. M. A., 1948, 137, 236.

- MALLET-GUY (P.), DURAND (L.) et Mlle SCHMUCK. — L'étude des fonctions hépatiques dans la chirurgie des ictères par rétention. Arch. Mal. App. Digest., janvier-février 1948, 37.
- Valeur diagnostique du rapport phosphatasémie/bilirubinémie dans les ictères par rétention. Lyon Chirurgical, 1948, 43, 279.
- MALLORY (B.). — The pathology of epidemic hepatitis. J. A. M. A., 1947, 134, 655.
- MARTIN (J.-F.), MALLET-GUY (P.), FEROLDI (J.) et EICHOLZ. — Contribution à l'étude histo-pathologique des ictères par hépatite. Les syndromes cholédociens récidivants. La portite interstitielle chronique. Journal de Médecine de Lyon, 20 février 1951.
- Contribution à l'étude histo-pathologique des ictères par hépatite. Les ictères chroniques. Journ. Méd. Lyon, 20 février 1952, 771, 149.
- MARTIN (J.-F.), GIRARD (M.), PLAUCHU (M.), LOISY (C.). — Considérations histo-physiologiques et cliniques sur les stéatoses du foie. Journ. Méd. Lyon, 1952, 771, 187-198.
- MULLER et NICOLLET. — Le taux des phosphatases sanguines dans les ictères. Arch. Mal. App. Digest., janvier-février 1948, 37.
- NOËL, CAROLI et PARAF. — Ictère prolongé au cours d'une hépatite infectieuse. Rôle de la cholangiolose thrombosante. Sem. Hôp. Paris, 21 novembre 1946, 43, 1973-1978.
- PAVEL. — Le mécanisme de production de l'ictère dans l'hépatite. Arch. Mal. App. Digest., 1943, 32, 65-78.
- PLAUCHU (M.), GIRARD (M.) et LOISY (C.). — Diagnostic différentiel entre ictère par hépatite et ictère rétentionnel par la ponction-biopsie du foie. Lyon Médical, 1953, 188, 3.
- POPPER (H.) et FRANKLIN (M.). — Diagnosis of hepatitis by histologic and fonctionnal laboratory methods. J. A. M. A., 137, 3, 230.
- RAVAULT, VIGNON et FRAISSE. — La forme cholostatique de l'hépatite ictérogène subaiguë. Journ. Méd. Lyon, 1949, 702, 277-282.
- RIBADEAU-DUMAS et LECÈNE. — Note sur l'état du foie et de la rate après ligature du cholédoque chez le cobaye. Arch. Méd. Expér. et Anat. Pathol., 1904, 16, 191-206.

- RIMBAUD, SERRE et PASSOUANT. — Hépatite chronique et ictère par rétention. Sem. Hôp. Paris, janvier 1948, 24.
- ROHOLM (K.) et IVERSEN (P.). — Changes in the liver in acute epidemic hepatitis (catarrhal jaundice) based on 38 aspirations biopsies. Acta Pathol. et Microb. Scandinavia, 1939, 16, 427.
- ROHOLM (K.) et KRARUP (B.). — Histo-pathology of the liver in obstructive jaundice examined by aspiration biopsy. Acta Med. Scandinavia, 1941, 108, 48.
- SHERLOCK (S.). — Aspiration liver biopsy. Lancet, 1945, 2, 397.
- STEIGMANN et POPPER. — Intra-hepatic obstructive jaundice. Gastro-enterology, 1943, 1, 645.
- VACHON (A.) et BERTHIER. — Valeur séméiologique de la réaction au thymol de Mac Lagan au cours des ictères. Lyon Médical, 23 mai 1948, 21.
- VACHON (A.), FEROLDI (J.) et CHARRAT. — Ictère infectieux prolongé d'aspect cholestatique. Arch. Mal. App. Digest., 1950, 39, 9-10.
- VOLWILER (W.) et JONES. — The diagnosis and therapeutic value of liver biopsy. New England Journal of Medecin, 1947, 237, 18, 651-656.
- VOLWILER (W.) et ELLIOTT. — Late manifestation of epidemic infectious hepatitis. Gastro-enterology, 1948, 10, 349-365.
- WATSON et HOFFBAUER. — The problem of prolonged hepatitis. Annals of int. Med., 1946, 25, 195-227.
- WEISBROD, SCHIFF, GALL, CLEVELAND and BERMAN. — Needle biopsy of the liver. Experiences in the differential diagnosis of jaundice. Gastro-enterology, 1950, 14, 56-72.
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	13
CHAPITRE PREMIER. — Le diagnostic clinique et biologique.....	15
— Diagnostic clinique	15
— Diagnostic biologique.....	17
CHAPITRE II. — Histologie des hépatites ictériques.....	21
— Historique	21
— Lésions histologiques.....	22
a) Structure trabéculaire.....	22
b) Parenchyme hépatique.....	22
c) Phénomènes inflammatoires.....	23
d) La réaction du tissu conjonctif.....	24
e) Le système réticulo-endothélial.....	24
f) Les vaisseaux sanguins.....	24
g) Les canaux biliaires.....	24
— Variations en fonction de la période d'évolution.....	25
a) Phase pré-ictérique.....	25
b) Phase ictérique.....	25
c) Évolution post-ictérique.....	26
— Les formes atypiques.....	27
— Conclusion	27
CHAPITRE III. — Histologie des ictères par rétention.....	29
— Historique	29

— Anatomie pathologique des ictères par rétention.....	29
a) La rétention biliaire.....	30
b) Les lésions parenchymateuses.....	31
c) Les phénomènes inflammatoires.....	32
d) Le système réticulo-endothélial.....	33
e) Le tissu conjonctif.....	33
— Conclusion.....	34
 CHAPITRE IV. — Les hépatites de type cholestatique.....	35
— Historique.....	35
— Signes cliniques.....	35
— Signes biologiques.....	36
— Lésions histo-pathologiques.....	36
— Le mécanisme histo-pathologique des ictères.....	37
— Conclusion.....	39
 CHAPITRE V. — Observations.....	41
 CHAPITRE VI. — Valeur de la ponction-biopsie dans le diagnostic entre ictère par hépatite et ictère par rétention.....	59
— Les éléments du diagnostic histologique.....	59
— Résultats statistiques.....	62
— Valeur de la ponction-biopsie.....	64
 CONCLUSIONS.....	67
 BIBLIOGRAPHIE.....	69
